

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA CON ANÁLISIS CRÍTICO Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Evaluación clínica y económica de análogos
del GLP-1 para el tratamiento
del sobrepeso

AGOSTO, 2023



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CENETEC
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA
TECNOLÓGICA EN SALUD

Evaluación clínica y económica de análogos del GLP-1 para el tratamiento del sobrepeso y obesidad. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2023. <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud>

Recurso electrónico

1. Evaluación de Tecnologías para la Salud. – Farmacológico. – Semaglutida. – Sobrepeso. – Obesidad.

Sugerencia de cita:

Evaluación clínica y económica de análogos del GLP-1 para el tratamiento del sobrepeso y obesidad. [Recurso electrónico] México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud> [Consulta dd/mm/año].

Agosto, 2023

D.R. Secretaría de Salud
Avenida Costera Miguel Alemán, No. 276,
Colonia Hornos, Acapulco de Juárez,
C.P. 39355, Estado de Guerrero.
México. Secretaría de Salud, CENETEC.

Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

Evaluación clínica y económica con análisis crítico y síntesis de la evidencia

De acuerdo a la OPS/OMS la Evaluación de Tecnologías Sanitarias es el proceso sistemático de valorización de las propiedades, los efectos y/o los impactos de la tecnología sanitaria; debe contemplar las dimensiones médicas, sociales, éticas y económicas y tiene como principal objetivo, aportar información para que sea aplicada a la toma de decisiones en el ámbito de la salud.

Las evaluaciones que incluyen todas las dimensiones se conocen como completas y tienen un proceso de elaboración prolongado; sin embargo, las agencias de evaluación de tecnologías para la salud con frecuencia reciben, por parte de instancias de toma de decisiones, solicitudes de evaluaciones donde el interés principal es conocer las consecuencias clínicas (seguridad, eficacia o efectividad) y económicas (eficiencia, habitualmente en términos de costo-efectividad) de la incorporación y uso de tecnologías, sin abordar necesariamente los aspectos sociales, éticos y organizacionales.

La evaluación clínica y económica con análisis crítico y síntesis de la evidencia permite realizar reportes en un tiempo menos prolongado, manteniendo los procesos y la rigurosidad metodológica de las evaluaciones completas.

El CENETEC no se responsabiliza de la interpretación, opinión, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente documento, mismo que puede utilizarse solo con fines académicos y de investigación otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

Este programa es público, ajeno a cualquier partido político. Queda prohibido el uso para fines distintos a los establecidos en el programa.

CONTENIDO

Resumen ejecutivo.....	1
Abreviaturas.....	3
Aspectos Contextuales.....	4
Pregunta de investigación.....	7
Pregunta PICO.....	7
Métodos.....	7
Búsqueda de la Literatura.....	7
Criterios de Inclusión.....	8
Criterios de Exclusión.....	8
Análisis crítico de estudios individuales.....	8
Resumen de la evidencia.....	9
Evidencia disponible.....	9
Características de los estudios.....	9
<i>Diseño de los estudios.....</i>	<i>9</i>
<i>País de origen.....</i>	<i>10</i>
<i>Población de pacientes.....</i>	<i>10</i>
<i>Intervención y comparadores.....</i>	<i>11</i>
<i>Medidas de Resultados.....</i>	<i>11</i>
Resumen de la evaluación crítica.....	12
Resumen de los hallazgos.....	13
<i>Eficacia.....</i>	<i>13</i>
<i>Seguridad.....</i>	<i>14</i>
<i>Costo efectividad.....</i>	<i>15</i>
<i>Evaluaciones de Tecnologías.....</i>	<i>15</i>
Limitaciones.....	16
Conclusiones e Implicaciones.....	17
Referencias.....	19
Anexos.....	21

RESUMEN EJECUTIVO

El sobrepeso y la obesidad constituyen un importante problema de salud pública en todo el mundo. El tratamiento inicial consta de modificación del estilo de vida (LSM, por sus siglas en inglés) y en caso de falla, se inicia con tratamiento farmacológico como semaglutida, la cual está aprobada por agencias regulatorias internacionales y nacionales para el sobrepeso con un IMC de ≥ 25 kg/m² a ≤ 29.9 kg/m² y la obesidad con un IMC ≥ 30 kg/m².

El objetivo de este informe es revisar la eficacia clínica, la seguridad y la costo-efectividad de semaglutida en comparación con liraglutida para el tratamiento del sobrepeso y obesidad en la población en edad adulta sin Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Ambos medicamentos cuentan con registro sanitario expedido por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para el tratamiento del sobrepeso y obesidad en la población en edad adulta, así como para el tratamiento de la DM2; sin embargo, en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS), se encuentran disponibles solamente para el tratamiento de la población en edad adulta con DM2.

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en diversas bases de datos. Se seleccionaron 13 documentos relevantes (2 revisiones sistemáticas [RS] con metanálisis en red [NMA, por sus siglas en inglés], 5 ensayos clínicos aleatorios [ECAs], 3 evaluaciones económicas y 3 evaluaciones de tecnologías para la salud). Las medidas de resultado fueron el cambio del peso corporal, porcentaje de eventos adversos (EAs), costos y la razón costo-efectividad incremental (RCEI).

En la RS con NMA de Smith et al. (2022)², los resultados mostraron que, en pacientes en edad adulta con sobrepeso y obesidad, sin DM2 y con LSM, la diferencia porcentual del cambio en el peso desde el estado basal con semaglutida versus liraglutida fue de -7.02 (intervalo de confianza [IC] del 95%: -9.61 a -4.41, 23 de 32 puntos del PRISMA NMA con un riesgo de sesgo alto) y con respecto a placebo, la diferencia porcentual fue de -12.43 (IC del 95%: -14.51 a -10.38). Los resultados para la RS con NMA de Vosoughi et al. (2021)³, en esta misma población, indica que la diferencia de medias (DM) del cambio en el peso desde el estado basal con semaglutida versus liraglutida fue de -5.53 (IC del 95%: -7.45 a -3.60, en 4 estudios, 52 semanas de seguimiento, con 29 de 32 puntos del PRISMA NMA con un riesgo de sesgo alto) y en la escala SUCRA semaglutida obtuvo una clasificación del 100%, lo que indica que refleja una mayor probabilidad de ser más efectiva en términos de pérdida de peso y con una menor probabilidad de presentar EAs.

Los 5 ECAs⁴⁻⁸, concluyeron que semaglutida, a una dosis de mantenimiento de 2.4 mg, presentó mayor eficacia frente a liraglutida 3.0 mg (dosis de mantenimiento) y placebo, y con una seguridad similar a la esperada en el grupo de los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

En dos evaluaciones económicas^{9,10} se indicó que semaglutida fue costo-efectiva versus sus respectivos comparadores. En Kim et al. (2022)⁹ los comparadores utilizados fueron ningún tratamiento, dieta y ejercicio (D&E), liraglutida 3.0 mg, fentermina/topiramato y naltrexona/bupropión; mientras que en Olivieri et al. (2022)¹⁰ los comparadores considerados fueron D&E sola, liraglutida 3.0

mg, orlistat y naltrexona 32 mg/bupropión. Sin embargo, un tercer estudio¹¹ mostró que semaglutida no fue costo-efectiva dados los umbrales de disposición a pagar aceptados.

Los hallazgos deben interpretarse con cautela considerando las limitaciones tanto clínicas como económicas. Se requieren más estudios de semaglutida que investiguen sobre los efectos a largo plazo, estudios directos versus otras opciones de tratamiento farmacológico, y el efecto en las comorbilidades y mortalidad, con el objetivo de comprender de una mejor manera la eficacia, seguridad y costo-efectividad de semaglutida en el tratamiento de pacientes en edad adulta con sobrepeso y obesidad.

De acuerdo al análisis crítico la evidencia clínica fue predominantemente de baja certeza según GRADEpro, además de un riesgo de sesgo muy serio. Con respecto a los estudios de evaluación económica, la evidencia mostró que semaglutida 2.4 mg vía SC una vez a la semana como complemento a la LSM, fue más eficaz, segura y costo-efectiva en comparación con liraglutida 3.0 mg más LSM y LSM en la población de participantes con sobrepeso y obesidad sin DM2; de acuerdo a la disponibilidad a pagar que se describe en los estudios.

ABREVIATURAS

ACE	Análisis costo-efectividad
AOM	Anti-obesity medication (por sus siglas en inglés). Medicamentos anti-obesidad
CAD	Dólares canadienses
CADTH	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CNIS	Compendio Nacional de Insumos para la Salud
DM	Diferencia de medias
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
D&E	Dieta y ejercicio
EAs	Eventos adversos
EC	Enfermedades cardiovasculares
ECAs	Ensayos clínicos aleatorios
evLY	Equal-value life year (por sus siglas en inglés). Años de vida de igual valor
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (por sus siglas en inglés). Péptido similar al glucagón tipo 1
GRADEpro	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICr	Intervalo de credibilidad
IMC	Índice de masa corporal
LOCF	Last observation carried forward
LSM	Lifestyle Modification (por sus siglas en inglés). Modificación del estilo de vida
LYs	Life years (por sus siglas en inglés). Años de vida
MCMC	Markov Chain Monte Carlo (por sus siglas en inglés). Cadenas de Markov Monte Carlo
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis (por sus siglas en inglés). Metanálisis en red
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
PRISMA NMA	Statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis
QALYs	Quality adjusted life year (por sus siglas en inglés). Años de vida ajustados por calidad
RCEI	Razón costo-efectividad incremental
RR	Riesgo relativo
RS	Revisiones sistemáticas
SC	Subcutánea
STEP	Semaglutide Treatment Effect in People (por sus siglas en inglés). Efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad
SUCRA	Área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativo
EUA	Estados Unidos de América
USD	Dólares estadounidenses

ASPECTOS CONTEXTUALES

El sobrepeso y la obesidad constituyen un importante problema de salud pública en todo el mundo, reflejan el impacto de una condición compleja y multifactorial, con muchas contribuciones genéticas, fisiológicas, conductuales y culturales¹².

Se definen, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Se clasifica según el índice de masa corporal (IMC), calculado a partir de la estatura y peso (normal ≥ 18.5 a ≤ 24.9 kg/m², sobrepeso ≥ 25 kg/m² a ≤ 29.9 kg/m² y obesidad ≥ 30 kg/m²)¹³. Ambas enfermedades ocasionan complicaciones metabólicas (resistencia a la insulina, DM2, dislipidemias, hipertensión arterial [HA] y esteatohepatitis no alcohólica), mecánicas (apnea obstructiva del sueño y problemas ortopédicos), de salud mental (ansiedad y depresión), enfermedades cardiovasculares (EC) y ciertos tipos de cáncer (cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de endometrio y próstata)^{6,9,12,14}.

El sobrepeso y la obesidad aumentan la carga económica de las personas afectadas, las personas cuidadoras, el sistema de salud y la sociedad; se estima que el gasto monetario mundial en complicaciones relacionadas con ambas enfermedades alcanzará una cifra de \$1,2 trillones de dólares estadounidenses (USD) para el año 2025¹².

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2022, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población en pacientes en edad adulta fue de 75.2%; en hombres la prevalencia fue de 73.5% y en mujeres fue de 76.8%¹⁵.

El tratamiento del sobrepeso y la obesidad es integral, inicialmente consta de tratamiento no farmacológico y en caso de falla, de tratamiento farmacológico y/o quirúrgico¹⁴.

La LSM incorpora cambios en la dieta, actividad física y asesoramiento psicológico, siendo esto la base del tratamiento no farmacológico del sobrepeso y la obesidad^{6,16}. Las intervenciones conductuales intensivas proporcionan 14 o más sesiones de asesoramiento en 6 meses e inducen pérdidas medias del 5% al 10% del peso corporal inicial¹⁷. Siendo la pérdida de peso $\geq 5\%$ un umbral ampliamente utilizado para indicar una respuesta clínicamente significativa al tratamiento⁶. Sin embargo, debido a que la intervención conductual a menudo no se asocia con una pérdida de peso clínicamente significativa y sostenible después de 3 a 6 meses, ésta se hace más lenta⁶. Para que la pérdida de peso continúe, se requiere una mayor restricción calórica y un incremento en la actividad física¹⁶.

Cuando el tratamiento no farmacológico no funcionó o permanece el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, se recomienda el tratamiento farmacológico como una herramienta adicional para el control del peso a largo plazo en personas con un IMC de ≥ 25 kg/m² a ≤ 29.9 kg/m² con comorbilidades relacionadas con el peso y ≥ 30 kg/m². El medicamento debe ser prescrito de manera individualizada, se deben conocer las características de cada paciente, la dosificación, duración del tratamiento, interacción con otros medicamentos y nutrientes, así como los posibles EAs^{6,14}.

Semaglutida SC es un análogo del GLP-1^a, se une ampliamente a la albúmina plasmática (más del 99%), lo que provoca una disminución de la depuración renal y la protección contra la degradación, y está presente en la circulación durante un período de cinco a siete semanas después de la última dosis de 2.4 mg. Asimismo, disminuye el peso corporal a través de una menor ingesta calórica, estimula la secreción de insulina y reduce la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa¹⁸.

Está indicada como complemento de una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física para el manejo crónico del peso en: pacientes en edad adulta con un IMC inicial de ≥ 27 kg/m² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una afección concomitante relacionada con el peso (por ejemplo, HA, DM2 o dislipidemia) y en pacientes en edad adulta con un IMC ≥ 30 kg/m² o más (obesidad).

Se administra por vía SC en el abdomen, muslo o parte superior del brazo, una vez a la semana, el mismo día, a cualquier hora, con o sin comidas. La dosificación de semaglutida va aumentando gradualmente, aplicando una inyección SC cada semana, inicia de las semanas 1 a la 4 con 0.25 mg; de las semanas 5 a la 8 se aplica 0.5 mg; de las semanas 9 a la 12 se administra 1 mg; de las semanas 13 a la 16 se aplica 1.7 mg y de la semana 17 en adelante se incrementa a 2.4 mg, siendo esta última la dosis de mantenimiento. Si las personas en tratamiento no toleran la dosis de mantenimiento, se puede reducir temporalmente a 1.7 mg por semana, durante un máximo de cuatro semanas, después se regresa a la dosis de mantenimiento. El tratamiento se discontinúa en caso de que no se puede tolerar esta dosis.

Semaglutida se encuentra aprobada para el tratamiento de sobrepeso y obesidad en Estados Unidos de América (EUA) por la Food and Drugs Agency (FDA)¹⁹ desde el 2014, en Europa por la European Medicines Agency (EMA)²⁰ desde el 2021 y en México cuenta con el registro sanitario 006M2023 SSA, aprobado por la COFEPRIS²¹, para el control de peso en personas adultas con un IMC ≥ 30 kg/m² (obesidad), o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Las descripciones de las características regulatorias se encuentran en el Anexo 1.

Actualmente, en el CNIS, semaglutida no cuenta con la presentación de 2.4 mg ni con la indicación para el tratamiento de pacientes en edad adulta con sobrepeso y obesidad; la presentación disponible es semaglutida 1.3 mg en 1.5 mL (clave 7007) y semaglutida 1.3 mg en 3 mL (clave 7007.01) en solución inyectable, indicadas como monoterapia o terapia de combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la DM2 en personas adultas con alto riesgo cardiovascular y obesidad, en complemento a D&E. En el CNIS también se incluyen las siguientes presentaciones: semaglutida de 3.0 mg (clave 7078), de 7.0 mg (clave 7079) y de 14.0 mg (clave 7080) vía oral, indicadas para adultos con DM2 que no han sido controlados adecuadamente, para mejorar el control glucémico, como complemento de la D&E; en monoterapia cuando la metformina se considera inapropiada debido a la intolerancia, a las contraindicaciones y/o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes¹.

La FDA, reportó que semaglutida generó los siguientes EAs: obstrucción intestinal, trastornos relacionados con la vesícula biliar, cetoacidosis diabética, daño hepático inducido por fármacos e

^a El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y la ingesta calórica, y el receptor del GLP-1 está presente en varias regiones del cerebro implicadas en la regulación del apetito¹⁸.

hipoglucemia²². La EMA indicó que las personas con DM2 pueden presentar retinopatía diabética y el público en general tiene un alto riesgo de presentar cáncer de páncreas y cáncer medular de tiroides²³; asimismo, se publicó una alerta de seguridad donde semaglutida está bajo seguimiento riguroso por parte de la EMA²⁴.

Liraglutida es un análogo del GLP-1; a diferencia del GLP-1 nativo, liraglutida tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para su administración una vez al día. Tras la administración SC, el perfil de acción retardada se basa en tres mecanismos: autoasociación, que tiene como resultado una absorción lenta; unión a la albúmina y una estabilidad enzimática superior con respecto a la dipeptidil peptidasa IV y a la enzima endopeptidasa neutra, cuyo resultado es una semivida plasmática prolongada. La descripción de los aspectos regulatorios en México de la intervención y otros medicamentos para el tratamiento de sobrepeso y obesidad se encuentran en el Anexo 1.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de semaglutida en comparación con liraglutida en el tratamiento de pacientes adultos con sobrepeso y obesidad?
2. ¿Cuál es la relación costo-efectividad de semaglutida en comparación con liraglutida en el tratamiento de pacientes adultos con sobrepeso y obesidad?

PREGUNTA PICO

Población	Pacientes adultos con sobrepeso y obesidad
Intervención	Semaglutida
Comparador	Liraglutida
Resultados	Cambio de peso corporal expresado en medias, diferencia de medias, y diferencia porcentual para eficacia Eventos adversos expresados en odds ratio (OR), riesgo relativo (RR) o porcentajes Costos Años de vida ajustados por calidad (QALYs, por sus siglas en inglés) RCEI

MÉTODOS

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), PubMed, Haute Autorité de Santé (HAS), Cochrane, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), NHS Evidence, National Institute for Health and Care Research (NIHR), Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), CRD Prospero, así como búsquedas libres, durante los meses de febrero y marzo de 2023.

La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado, Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y de palabras clave; los principales conceptos de búsqueda, tanto en español como en inglés, fueron “obesidad”, “terapia”, “tratamiento”, “semaglutida”, “costos” y “costo-efectividad”; se aplicaron filtros de búsqueda para limitar la recuperación por tipo de publicación, y se limitó a documentos en inglés y español, publicados entre

el 01 de enero de 2018 y el 16 de marzo de 2023. Las palabras clave y los protocolos de búsqueda, así como el diagrama de flujo se describen en el Anexo 1 y Anexo 2, respectivamente.

En el primer nivel de selección dos personas revisoras buscaron e identificaron de forma independiente los documentos en las bases de datos que cumplieran con los criterios establecidos de la pregunta PICO, en el segundo nivel de selección se revisaron los títulos y los resúmenes, en el tercer nivel de selección se eligieron y recuperaron los documentos para su lectura a texto completo, en el cuarto nivel de selección se evaluaron los artículos relevantes para su inclusión, la decisión de incluir el artículo se tomó por consenso (se consultaron a otros 2 revisores cuando se tuvo duda o no se pudo llegar a dicho consenso) y en el último nivel, se procedió a realizar la extracción de datos y síntesis de la evidencia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los estudios seleccionados incluyeron los elementos de la pregunta PICO, publicaciones de revistas indexadas que incluyeran los siguientes diseños: RS con o sin metanálisis y RS con NMA, ECAs, evaluaciones económicas y evaluaciones de tecnologías para la salud, documentos de libre acceso, en idioma inglés y español, y con 5 años de antigüedad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los documentos que no respondieron a la pregunta PICO, así como aquellos que no fueron recuperados, duplicados, por diseño de estudio diferente, con medidas de resultados no elegidas, que no analizaran a liraglutida como comparador, no incluyeron a la población objetivo, sin cumplir con la calificación aprobatoria de las herramientas de certeza de la evidencia, documentos que presentaban alta heterogeneidad en los resultados y en otros idiomas diferentes al inglés o español.

ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS INDIVIDUALES

Se evaluaron críticamente las publicaciones incluidas utilizando las siguientes herramientas: statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis (PRISMA NMA)²⁵ para las RS con NMA, PRISMA 2020²⁶ para las RS con o sin metanálisis y GRADEpro GDT²⁷ para los ECAs. Para las evaluaciones económicas se utilizó la lista de comprobación Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022, en su versión en español²⁸.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

EVIDENCIA DISPONIBLE

En la búsqueda bibliográfica se identificaron un total de 1546 documentos; se excluyeron 1441 por título y resumen; se recuperaron 105 artículos, se excluyeron 60 por encontrarse duplicados, no recuperados y/o no cumplir con los diseños de los estudios; 45 se seleccionaron para lectura a texto completo, excluyéndose 21 por no reportar la medida de resultado elegida, solo evaluaron el comparador sin la intervención y no incluyeron a la población objetivo; se seleccionaron 25 artículos potencialmente relevantes, 12 fueron excluidos por presentar alta heterogeneidad de los resultados y por baja calificación en la evaluación crítica, y 13 cumplieron con los criterios de inclusión, mismos que se utilizaron para la extracción de los datos y síntesis de la evidencia. Estos comprendieron, 2 RS con NMA^{2,3}, 5 ECAs⁴⁻⁸, 3 evaluaciones económicas⁹⁻¹¹ y 3 reportes de ETES²⁹⁻³¹. Las características de todos los estudios incluidos en el análisis se resumen a continuación, los detalles adicionales se proporcionan en el Anexo 3.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Diseño de los estudios

Se incorporaron 2 RS con NMA, la primera, Smith et al (2022)², estuvo integrada por 41 ECAs publicados entre el 2021 y 2022, realizaron el NMA para comparar el cambio de peso con semaglutida con una dosis de 2.4 mg (dosis de mantenimiento) versus otros comparadores, para el análisis utilizaron el marco bayesiano y la simulación de Cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC) para el modelado; la segunda, realizada por Vosoughi et al. (2021)³, incluyó 64 ECAs publicados entre 2004 y 2021, se probaron dos tratamientos análogos de GLP-1 diferentes frente a placebo y liraglutida para integrar estimaciones indirectas y directas, realizaron un NMA de efectos aleatorios utilizando un enfoque frecuentista.

Además, se describieron 5 ECAs⁴⁻⁸ de la serie de estudios “Efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad” (STEP, por sus siglas en inglés) (1, 3, 4, 5 y 8)⁴⁻⁸, que evaluaron la eficacia y seguridad de semaglutida 2.4 mg para la pérdida y mantenimiento del peso junto con LSM. Los STEP 1, 3 y 5⁴⁻⁶ fueron doble ciego controlados con placebo donde los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 en el STEP 1⁴ y STEP 3⁵, y en el STEP 5⁶ la aleatorización fue de 1:1. El STEP 4⁸ se aleatorizó 2:1 y en el STEP 8⁷ a 3:1:3:1; ambos estudios fueron de etiqueta abierta. Todos los ECAs⁴⁻⁸ se aleatorizaron mediante el uso de un sistema de respuesta interactivo basado en la Web, las personas en tratamiento recibieron una dosis de 2.4 mg de semaglutida administrada por vía SC una vez a la semana durante 68 y/o 104 semanas o un placebo equivalente, además de LSM; el período de 68 y/o 104 semanas fue seguido por un período de 7 semanas sin recibir semaglutida o placebo o LSM.

Se identificaron 3 evaluaciones económicas⁹⁻¹¹. El estudio de Kim et al. (2022)⁹ fue un análisis de costo-efectividad (ACE) utilizando un modelo de Markov, la perspectiva fue de un tercer pagador en EUA

con un horizonte temporal de 30 años. La evaluación económica de Olivieri et al. (2022)¹⁰ fue un ACE en donde se utilizó el Core Obesity Model (COM)^b, se consideró una perspectiva social con un horizonte de tiempo de 40 años. El estudio de Atlas et al. (2022)¹¹ desarrolló un ACE, que utilizó un modelo de Markov, la evaluación se realizó desde la perspectiva del sector sanitario con un horizonte temporal de por vida.

País de origen

Las 2 RS con NMA⁴⁻⁸ y los 5 ECAs⁴⁻⁸ se llevaron a cabo en EUA y Reino Unido, e incluyeron diversos centros de investigación de diferentes países.

Las evaluaciones económicas de Kim et al. (2022)⁹ y Atlas et al. (2022)¹¹ fueron desarrolladas en EUA y la de Olivieri et al. (2022) en Canadá¹⁰.

Población de pacientes

La RS con NMA de Smith et al. (2022)², comprendió 36,600 pacientes con sobrepeso con una comorbilidad (IMC \geq 27 kg/m²) y obesidad (IMC \geq 30 kg/m²). Las personas en tratamiento fueron manejadas con D&E, el 81.1% fueron mujeres, 75.1% fueron personas con fenotipo caucásico, la edad media fue de 46 años, un IMC medio de 37.9 y un perímetro de cintura medio de 114.7 cm. La mayoría de los participantes (75.0%) tenían al menos una afección coexistente o presentaban prediabetes.

La RS con NMA de Vosoughi et al. (2021)³, incluyó 27,018 pacientes \geq 18 años con obesidad o sobrepeso (individuos con fenotipo caucásico, hispanos, negros y asiáticos), de ellos, la población con fenotipo caucásico fue del 74.9%, con una mediana de edad de 55.1 años, y el 57.4% de mujeres.

En los 5 ECAs⁴⁻⁸ se seleccionaron pacientes con condiciones basales similares, adultos con sobrepeso (IMC \geq 27 kg/m²) y obesidad (IMC \geq 30 kg/m²), en su mayoría mujeres (77.6%), con una población caucásica de 93.1%, la edad media de 47.3 años, un IMC 38.5 kg/m², sin DM2 y/o con presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades relacionadas con el peso (tratadas o no tratadas): HA, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, EC e historial de al menos un esfuerzo dietético fallido autoinformado para perder peso corporal.

Respecto a las evaluaciones económicas, Kim et al. (2022)⁹ consideró personas adultas con obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) y con sobrepeso (IMC entre 27 - 29.9 kg/m²) con una o más comorbilidades relacionadas con el peso; Olivieri et al. (2022)¹⁰ analizó pacientes en edad adulta con obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) o sobrepeso (IMC entre 27 - 30 kg/m²) en presencia de una o más comorbilidades relacionadas con el peso y Atlas et al. (2022)¹¹ consideró pacientes en edad adulta con un IMC \geq 27 kg/m² con al menos una comorbilidad relacionada con el peso o IMC \geq 30 kg/m².

^b El COM es un modelo de cohorte de Markov, que consta de estados de salud que representan las complicaciones más comunes asociadas con la obesidad en función de factores de riesgo como el IMC, los lípidos, la presión arterial sistólica y los niveles/estado glucémico (Olivieri 2022)¹⁰.

Intervención y comparadores

En la RS con NMA de Smith et al. (2022)², la intervención fue semaglutida 2.4 mg vía SC una vez a la semana comparada con diversas intervenciones que fueron: LSM, placebo, liraglutida, orlistat en cualquier dosis, naltrexona/bupropión en cualquier dosis, fentermina/topiramato en cualquier dosis y fentermina 15 a 37.5 mg/día.

En la RS con NMA de Vosoughi et al. (2021)³, la intervención fue semaglutida 2.4 mg SC y oral una vez a la semana en comparación con placebo, liraglutida, exenatida de liberación inmediata y prolongada, dulaglutida en diferentes dosis, efpeglenatida y lixisenatida, en diferentes dosis.

En los STEP 1, 3, 4, 5⁴⁻⁷, la intervención fue semaglutida SC con una dosis de 2.4 mg una vez a la semana versus placebo y en el STEP 8⁸ fue semaglutida 2.4 mg una vez a la semana versus liraglutida 3.0 mg SC una vez al día; en todos los estudios la población en análisis incluyó LSM. En los STEP 1, 4, 5 y 8^{4,6-8} el grupo de pacientes recibió instrucciones para tener una dieta baja en calorías (reducción de 500 kcal/día) y asesoramiento sobre el aumento de la actividad física (mínimo 150 minutos/semana), que comenzaron con la primera dosis de la intervención o placebo y continuaron durante todo el ensayo. En el STEP 3⁵, la población de pacientes recibió una dieta inicial baja en calorías de ocho semanas (de 1000 a 1200 kcal/día), seguida de 60 semanas de una dieta reducida en calorías (de 1200 a 1800 kcal/día) y aumento de la actividad física (100 min/semana con aumento gradual a 200 min/semana).

En el estudio de Kim et al. (2022)⁹ se comparó semaglutida 2.4 mg versus ningún tratamiento, D&E y 3 medicamentos anti-obesidad (AOM, por sus siglas en inglés): liraglutida 3.0 mg, fentermina/topiramato y naltrexona/bupropión; todos los AOM, incluida semaglutida 2.4 mg, se dieron en conjunto con D&E.

La evaluación económica de Olivieri et al. (2022)¹⁰, consideró como intervención a semaglutida 2.4 mg en combinación con D&E y para su análisis consideró como comparadores a D&E sola o D&E en combinación con liraglutida 3.0 mg, orlistat y naltrexona 32 mg/bupropión.

Atlas et al. (2022)¹¹, en su evaluación económica, comparó semaglutida, liraglutida, fentermina/topiramato y bupropión/naltrexona versus LSM, a todas las intervenciones farmacológicas se les agregó LSM. Además, se realizaron los siguientes análisis: un segundo análisis donde se compara semaglutida versus liraglutida, fentermina/topiramato y bupropión/naltrexona; un tercer análisis donde se compara liraglutida versus fentermina/topiramato y bupropión/naltrexona; y un cuarto análisis donde comparó fentermina/topiramato versus bupropión/naltrexona.

Medidas de Resultados

En las RS con NMA^{2,3}, las medidas de resultados fueron la diferencia porcentual, la DM del cambio en el peso corporal desde el inicio con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%, la proporción de sujetos que perdieron al menos el 5%, 10% y 15% del peso corporal, la evaluación con la escala SUCRA y los EAs que fueron reportados con OR, RR o porcentaje.

En los ECAs⁴⁻⁸, las medidas de resultados fueron la media, la diferencia porcentual del cambio en el peso corporal inicial, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una pérdida de peso superior o igual

al 5% desde el inicio del tratamiento hasta las semanas 68 y/o 104 para eficacia, y el porcentaje para los EAs.

Las tres evaluaciones económicas incluidas⁹⁻¹¹, presentaron como medidas de resultado en común costos totales, costos desagregados, años de vida (LYs, por sus siglas en inglés), QALYs y RCEI (expresada como costo incremental por año de QALY ganado). Los estudios de Olivieri et al. (2022)¹⁰ y Atlas et al. (2022)¹¹ agregaron como medida los resultados de la RCEI expresada como costo por LYs ganados y en el caso del análisis Atlas et al. (2022)¹¹ agregó la RCEI como costo por año de vida de igual valor (evLY)^c.

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN CRÍTICA

En ambas RS con NMA se establecieron los objetivos, se realizó una búsqueda bibliográfica y se describieron la selección de artículos. En la RS de Vosoughi et al. (2021)³, los efectos de la semaglutida en comparación con el placebo se estimaron mediante la DM para la pérdida de peso y el RR para los EAs. Realizaron gráficos de Forest Plot, donde se cuantificó el grado de heterogeneidad (variabilidad dentro de los estudios de cada uno de los tratamientos), los valores superiores al 50% indicaron una heterogeneidad sustancial. Para integrar estimaciones indirectas y directas, se llevó a cabo un metanálisis con NMA de efectos aleatorios, utilizando un enfoque frecuentista. La clasificación de los diferentes tratamientos se evaluó utilizando el método SUCRA. En la RS con NMA de Smith et al. (2022)², se utilizaron para el análisis, el marco bayesiano y la simulación MCMC para el modelado.

Todos los ECAs^{3,19-22}, presentaron objetivo, criterios de inclusión y exclusión, se describieron las características de población objetivo, las intervenciones y los resultados se analizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar, algunos ECAs^{4,7,8} utilizaron estimaciones “Last Observation Carried Forward” (LOCF)^d y las medidas de resultado de seguridad se analizaron con la población de análisis de seguridad (todas las personas fueron asignadas al azar, en al menos una dosis de semaglutida o placebo). En el Anexo 4 se detallan las fortalezas y limitaciones de las RS con NMA y ECAs incluidos.

Las 3 evaluaciones económicas incluidas en el estudio⁹⁻¹¹ fueron evaluadas mediante la lista de comprobación CHEERS 2022, en su versión en español²⁸. En las tres se indicó el tipo de análisis, objetivo, horizonte temporal, tasa de descuento, perspectiva adoptada, medidas de resultado, población, intervención y comparadores. Se indicaron las fuentes de datos clínicos y de costos. Se describieron los modelos utilizados y se informaron los supuestos. Se realizaron análisis de sensibilidad y presentaron diversos análisis de escenarios. Se informaron los análisis incrementales. Las conclusiones fueron consistentes con los resultados. Se indicaron las limitaciones de los estudios. Se declararon las fuentes de financiamiento y conflictos de intereses. En los estudios de

^c El evLY considera cualquier extensión de la vida con el mismo "peso", sin importar el tratamiento evaluado o la población modelada.

^d El LOCF subestima la variabilidad de los resultados (plausibilidad de suposiciones) debido a que no se reportan datos (datos faltantes) y repiten el último dato registrado.

Kim et al. (2022)⁹ y Olivieri et al. (2022)¹⁰, algunas personas participantes en la autoría estaban asociadas con la industria. En el Anexo 4 se detallan las fortalezas y limitaciones de evaluaciones económicas incluidas.

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Los detalles de los principales hallazgos del estudio y las conclusiones se presentan en el Anexo 5.

Eficacia

Cambio porcentual en el peso corporal inicial

La RS con NMA de Smith et al. (2022)², en pacientes en edad adulta con sobrepeso y obesidad, sin DM2 y con cambios de estilo de vida (LSM), indicó una mayor diferencia porcentual en el cambio de peso desde el estado basal en la comparación de semaglutida versus placebo (diferencia porcentual -12.43, IC del 95%: -14.51 a -10.38) y de semaglutida versus liraglutida (diferencia porcentual -7.02, IC del 95%: -9.61 a -4.41; con 23 de 32 puntos del PRISMA NMA, con un riesgo de sesgo alto).

En la RS con NMA de Vosoughi et al. (2021)³, en pacientes en edad adulta con sobrepeso y obesidad, sin DM2 y con LSM, la media del cambio de peso promedio con semaglutida fue mayor (media -9.88 kg, IC del 95%: -13.17 a -6.59) que con liraglutida (media -4.49 kg, IC del 95%: -5.26 a -3.72), con una DM de -5.53 (IC del 95%: -7.45 a -3.60, en 4 estudios, con 52 semanas de seguimiento, con 29 de 32 puntos del PRISMA NMA, y un riesgo de sesgo alto). En la escala SUCRA, semaglutida a una dosis de 2.4 mg obtuvo una clasificación del 100%, lo que refleja una mayor probabilidad de ser más efectivo en términos de pérdida de peso y una menor probabilidad de presentar EAs, seguido de semaglutida con una dosis < 2.4 mg con un SUCRA del 86.1% y liraglutida con un SUCRA del 82.8%.

En el STEP 1⁴, con seguimiento hasta la semana 68 en pacientes sin DM2 y con LSM, semaglutida 2.4 mg presentó una media en el cambio de peso de -14.9% versus -2.4% con placebo (diferencia porcentual -12.4, IC del 95%: -13.4 a -11.5; $p < .001$, con evidencia de certeza baja según GRADEpro y riesgo de sesgo muy serio).

En el STEP 3⁵, con seguimiento hasta la semana 68 en pacientes sin DM2 y con LSM, semaglutida 2.4 mg presentó una media en el cambio de peso de -16.0% versus -5.7% con placebo (diferencia porcentual -10.3, IC del 95%: -12.0 a -8.6; $p < .001$, con evidencia de certeza baja según GRADEpro y riesgo de sesgo muy serio).

En el STEP 4⁸, con seguimiento hasta la semana 68 en pacientes sin DM2 y con LSM, semaglutida 2.4 mg (dosis de escalada más mantenimiento), presentó una media del cambio de peso de -17.4% versus -5.0% con placebo (diferencia porcentual -12.4, IC del 95%: -13.7 a -11.0; con evidencia de certeza baja según GRADEpro y riesgo de sesgo muy serio).

En el STEP 5⁶, con seguimiento hasta la semana 104 en pacientes sin DM2 y con LSM, semaglutida 2.4 mg, presentó una media en el cambio de peso de -15.2% versus -2.6% con placebo (diferencia porcentual estimada -12.6, IC del 95%: -15.3 a -9.8; $p < .0001$, con evidencia de certeza moderada según GRADEpro y el riesgo de sesgo serio).

En el STEP 8⁷, con seguimiento hasta la semana 68 en pacientes sin DM2 y con LSM, semaglutida 2.4 mg, presentó una media del cambio de peso de -15.8% versus -6.4% con liraglutida 3.0 mg (diferencia porcentual -9.4, IC del 95%: -12.0 a -6.8; $p < .001$, con evidencia de certeza baja según GRADEpro y riesgo de sesgo muy serio).

Porcentaje de pacientes que alcanzaron una pérdida de peso superior o igual al 5%

En el STEP 1⁴, en el grupo de semaglutida 2.4 mg todas las personas en tratamiento perdieron al menos un 5% ($p < .001$), el 70% logró una pérdida de peso de al menos el 10% y el 50% logró una pérdida de peso de al menos el 15%.

En el STEP 3⁵, las personas que participaron en el estudio fueron tratados con semaglutida 2.4 mg frente a placebo perdieron al menos el $\geq 5\%$ del peso corporal inicial (86.6%) frente a placebo (47.6%), respectivamente (OR 6.1, IC del 95%: 4.0 a 9.3; $p < .001$).

En el STEP 4⁸, las proporciones observadas de participantes que lograron una pérdida de peso corporal del 5% con semaglutida 2.4 mg frente a placebo fue 88.7%.

En el STEP 5⁶, en la semana 104, el grupo de semaglutida 2.4 mg (77.1%) versus placebo (34.4%) lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ (OR 5, IC del 95%: 3 a 8.4; $p < .0001$).

En el STEP 8⁷, la población de pacientes tuvo una probabilidad significativamente mayor de lograr una pérdida de peso del 10% con semaglutida 2.4 mg (70.9%) versus liraglutida 3.0 mg (25.6%) (OR 6.3, IC del 95%: 3.5 a 11.2; $p < .001$), también del 15% con semaglutida 2.4 mg (55.6%) frente a liraglutida 3.0 mg (12.0%) (OR 7.9, IC del 95%: 4.1 a 15.4; $p < .001$) así como del 20% con semaglutida 2.4 mg (38.5%) frente a liraglutida 3.0 mg (6.0%) (OR 8.2, IC del 95%: 3.5 a 19.1; $p < .001$).

Seguridad

En la RS con NMA de Smith et al. (2022)², los EAs más comunes con semaglutida 2.4 mg fueron gastrointestinales (náuseas, diarrea), pero generalmente fueron de leves a moderados y transitorios.

En la RS con NMA de Vosoughi et al. (2021)³, tanto semaglutida como liraglutida (todas las dosis combinadas) fue mayor el número de pacientes con náuseas (RR 2.75, IC del 95%: 2.44 a 3.09) y vómitos (RR 3.22, IC del 95%: 2.74 a 3.7) en comparación con el placebo.

En el STEP 1⁴, más participantes en el grupo de semaglutida 2.4 mg que en el grupo de placebo interrumpieron el tratamiento debido a eventos gastrointestinales (4.5% frente a 0.8%). Los trastornos gastrointestinales (por lo general, náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento) fueron los eventos informados con mayor frecuencia y ocurrieron en más participantes que recibieron semaglutida 2.4 mg que en los que recibieron placebo (74.2% frente a 47.9%). La mayoría de los eventos gastrointestinales fueron de gravedad leve a moderada, transitorios y se resolvieron sin la interrupción permanente del régimen. Se informaron EAs graves: neoplasmas malignos, pancreatitis aguda, desórdenes cardiovasculares, falla renal aguda, desórdenes psiquiátricos e hipoglucemia (9.8% con semaglutida 2.4 mg y 6.4% con placebo), EAs hepatobiliares (1.3% con semaglutida 2.4 mg y 0.2% con placebo) y eventos fatales (muertes) (0.1% con semaglutida 2.4 mg y 0.2% con placebo).

En el STEP 3⁵, los EAs gastrointestinales (náuseas, estreñimiento, diarrea y vómitos) fueron más frecuentes con semaglutida 2.4 mg (82.8%) frente a placebo (63.2%). El tratamiento se interrumpió

debido a estos eventos en el 3.4% de los participantes con semaglutida 2.4 mg, frente al 0% de los participantes con placebo.

En el STEP 4⁸, los EAs gastrointestinales fueron de 49.1% para pacientes con semaglutida 2.4 mg versus 26.1% con placebo, la interrupción del tratamiento con semaglutida 2.4 mg continua fue del 2.4% y con placebo 2.2%.

En el STEP 5⁶, en la semana 104, los EAs gastrointestinales, en su mayoría de leves a moderados, se informaron con más frecuencia en pacientes con semaglutida 2.4 mg que con placebo (82.2% versus 53.9 %).

En el STEP 8⁷, se informaron EAs gastrointestinales en un 84.1% con semaglutida 2.4 mg y en un 82.7% con liraglutida 3.0 mg.

Costo efectividad

Los resultados de la evaluación económica de Kim et al. (2022)⁹, indicaron que semaglutida 2.4 mg resultó ser más costosa (USD \$130,040 versus USD \$126,786) respecto a liraglutida 3.0 mg, presentó mayores QALYs (13.492 versus 13.354) así como mayores valores de LYs (17.071 versus 17.018). La RCEI para la comparación con liraglutida 3.0 mg fue de USD \$23,556, la cual estuvo por debajo del umbral de disposición a pagar de USD \$150,00 por QALY; de tal modo que, considerando este umbral, la probabilidad de que semaglutida 2.4 mg sea costo-efectiva fue del 98% versus liraglutida 3.0 mg.

Los resultados del estudio de Olivieri et al. (2022)¹⁰ mostraron que, para la comparación de semaglutida 2.4 mg versus liraglutida 3.0 mg, el costo total fue mayor con semaglutida 2.4 mg (CAD \$231,142 versus \$230,662); así como los QALYs (17.723 versus 17.684) y los LYs (20.762 versus 20.732). La RCEI mostró que semaglutida 2.4 mg está relacionada con una RCEI de CAD \$12,369 por QALYs ganados y de CAD \$15,862 por LYs ganados respecto a liraglutida 3.0 mg. La curva de aceptabilidad de costo-efectividad mostró una alta probabilidad (80% - 100%) de que semaglutida 2.4 mg sea costo-efectiva en umbrales de disposición a pagar de CAD \$50,000 por QALY y/o superiores.

En la evaluación económica de Atlas et al. (2022)¹¹, los resultados indicaron que, en la comparación semaglutida versus liraglutida, el costo total del tratamiento fue mayor con semaglutida (USD \$392,100 versus USD \$377,000); así como los LYs (21.04 versus 20.86), QALYs (17.83 versus 17.34) y evLYs (17.84 versus 17.35). En esta comparación, la RCEI está relacionada con USD \$85,000 por LYs ganados, USD \$31,000 por QALYs ganados y USD \$31,000 por evLYs ganados. Los resultados sugieren que ni semaglutida ni liraglutida fueron costo-efectivas dados los umbrales comúnmente aceptados. El análisis de impacto presupuestal indicó que la población elegible podría ser tratada con semaglutida en un plazo de cinco años sin superar el umbral de impacto presupuestario de USD \$ 777 millones al año.

Evaluaciones de Tecnologías

El Comité de Expertos en Medicamentos de la CADTH²⁹, no recomendó el reembolso de semaglutida como complemento de una dieta reducida en calorías y aumento de la actividad física para el control crónico del peso en pacientes en edad adulta, con un IMC inicial de 30 kg/m² o superior (obesidad) o 27 kg/m² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso,

como HA, DM2, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño; debido a que los ensayos clínicos no indicaron evidencia de que la pérdida del peso se traduzca en mejoras de las comorbilidades relacionadas con el peso, aunque los resultados mostraron mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, no se cumplió la diferencia mínimamente importante y se desconoce si las diferencias fueron clínicamente significativas; y si bien, semaglutida es eficaz para la pérdida de peso hasta por 2 años con un perfil de efectos secundarios aceptable, no es claro si se reducen las comorbilidades relacionadas con el peso y mejora la calidad de vida³⁰.

El NICE³¹ recomendó semaglutida como una opción para el control del peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, junto con una dieta baja en calorías y una mayor actividad física en personas adultas, solo si: 1) se utiliza durante un máximo de 2 años, dentro de un servicio de control multidisciplinario del sobrepeso o la obesidad, tienen al menos una comorbilidad relacionada con el peso y un IMC de al menos 35 kg/m² o un IMC de 30 kg/m² a 34.9 kg/m² y se cumplen los criterios de control de peso establecidos en la guía NICE sobre obesidad y 2) se debe considerar suspender semaglutida si se ha perdido menos del 5% del peso inicial después de 6 meses de tratamiento. Para personas con antecedentes familiares de países asiáticos, Medio Oriente y África, se deberán usar umbrales de IMC más bajos (normalmente reducido en 2.5 kg/m²).

LIMITACIONES

Ambas RS con NMA^{2,3} tuvieron un alto riesgo de sesgo en criterios importantes como la ocultación de la asignación y datos incompletos, presentaron heterogeneidad intermedia a alta, no ajustaron las diferencias entre los regímenes de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, la diversidad étnica no puede garantizar que los resultados y conclusiones sean generalizables, por tal motivo, no cumplieron con la consistencia y transitividad, por lo que la confiabilidad de los hallazgos es incierta.

Se realizó la evaluación crítica en todos los ECAs analizados, donde la certeza de la evidencia según GRADEpro²⁷ fue de moderada a baja y el riesgo de sesgo fue muy serio. En los STEP 1, 3, 4 y 5^{4-6,8}, el comparador fue placebo y en el STEP 8⁷ compararon semaglutida 2.4 mg con placebo y liraglutida 3.0 mg contra placebo sin comparación directa. Todos los ensayos clínicos presentaron sesgos muy importantes debido a que no describieron el cegamiento de las personas en tratamiento y del equipo de investigación. Además, hubo una preponderancia en la inclusión a los estudios de pacientes mujeres, de edad mayor a 40 años, participantes caucásicos. Los estudios de las RS con NMA, así como los ECAs seleccionados, fueron de corta duración (52 a 104 semanas), por lo que se desconocen los efectos a largo plazo.

En cuanto a las evaluaciones económicas, para obtener los datos de eficacia y seguridad de semaglutida 2.4 mg, los tres estudios⁹⁻¹¹ se basaron en los ensayos STEP. Respecto a la población, estimaron y analizaron una población integrada en su mayoría por mujeres y con una media de edad de entre 40 y 50 años, esto genera un sesgo en la selección de la población restándole validez a los resultados. El estudio de Olivieri et al. (2022)¹⁰, consideró el STEP 1⁴ (pacientes sin DM2) y STEP 2¹⁷ (pacientes con DM2), lo que también representa un sesgo de selección al utilizar dos tipos de poblaciones con diferentes características basales. Asimismo, la temporalidad de los ECAs de semaglutida 2.4 mg, no es mayor a dos años, por lo que habría incertidumbre sobre su eficacia y seguridad durante los horizontes temporales planteados en las evaluaciones económicas.

En cuanto a los ensayos clínicos de donde se obtuvieron los datos de eficacia para los comparadores utilizados en las tres evaluaciones económicas⁹⁻¹¹, son de corta temporalidad y no incluyeron comparaciones directas con semaglutida 2.4 mg. En el estudio de Olivieri et al. (2022)¹⁰, se realizó un NMA para obtener los datos de eficacia para los comparadores, para ello utilizaron sus respectivos ensayos clínicos; sin embargo, se observó que hay serias limitaciones en el cumplimiento de métodos, geometría de la red, evaluación de la consistencia y transitividad para un NMA robusto, otra limitante importante es que no se analizaron aspectos de seguridad.

En los estudios de Kim et al. (2022)⁹ y Olivieri et al. (2022)¹⁰, no se consideraron los costos derivados de las dosis de inducción de semaglutida 2.4 mg. En la revisión se encontró que la información incluida en la ficha técnica acerca de semaglutida 2.4 mg debe considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que no puedan tolerar esta dosis, por otro lado, en los tres estudios⁹⁻¹¹ no analizaron un escenario con desperdicio, ajustes de dosis o la interrupción de tratamiento.

En las tres evaluaciones económicas⁹⁻¹¹ la duración del tratamiento fue de 1 y 2 años, por lo que el supuesto de que la disminución del peso reduce la incidencia de las complicaciones y de la mortalidad asociadas al sobrepeso y obesidad utilizadas en los modelos es incierto, en particular, en pacientes que presentan estos padecimientos de manera crónica.

En la evaluación económica de Atlas et al. (2022)¹¹, se indicó que tanto semaglutida como liraglutida no fueron costo-efectivas en los umbrales aceptados, pero no se especifica el valor de estos umbrales.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

Los 13 documentos relevantes analizaron la disminución del peso en pacientes en edad adulta con sobrepeso y obesidad, sin DM2.

Se compararon dos análogos del GLP-1 (semaglutida y liraglutida) debido a que son medicamentos innovadores y actualmente cuentan con registro sanitario en México para el control del sobrepeso y obesidad, ambos medicamentos se encuentran disponibles en el CNIS con indicación y posología enfocadas al tratamiento de pacientes con DM2.

Siete estudios informaron sobre la eficacia y seguridad clínica. Cuatro ECAs^{4-6,8} fase 3, compararon semaglutida contra placebo siendo más eficaz semaglutida presentando un perfil de seguridad similar a placebo. El ECA STEP 8⁷ fase 3, fue el único artículo donde compararon directamente semaglutida 2.4 mg SC una vez a la semana frente a liraglutida 3.0 mg SC una vez al día, presentando mejores resultados semaglutida 2.4 mg comparado con liraglutida 3.0 mg. En una RS con NMA³, compararon semaglutida 2.4 mg versus liraglutida, demostrando que semaglutida 2.4 mg obtuvo un SUCRA del 100%, lo que refleja una mayor probabilidad de ser más efectivo en términos de pérdida de peso y una menor probabilidad de presentar EAs, seguido de semaglutida < 2.4 mg con un SUCRA del 86.1% y liraglutida con un SUCRA del 82.8%. Así mismo, mostraron que semaglutida tuvo mayor eficacia que liraglutida en la reducción del peso corporal. En la otra RS con NMA², la diferencia porcentual del cambio de peso entre semaglutida frente a liraglutida fue menor en comparación con la diferencia del porcentaje del cambio de peso entre semaglutida y placebo. En cuestión de EAs,

todos los estudios analizados indican que semaglutida 2.4 mg cuenta con un perfil de seguridad esperado para todos los fármacos análogos al GLP-1.

Los hallazgos clínicos deben interpretarse con cautela considerando las siguientes limitaciones: los estudios primarios cuentan con un alto riesgo de sesgo de selección (80% mujeres en edad promedio de 40 años, sin DM2 y población en su mayoría caucásica), por tal motivo no se pueden generalizar estos resultados a todas las poblaciones; por otra parte, no describen como realizaron la ocultación o cegamiento de la población participante, equipo de investigación y analistas de datos. Cuatro estudios primarios presentaron certeza de la evidencia baja y uno moderada según GRADEpro; los dos estudios secundarios presentaron una heterogeneidad intermedia y alta, y riesgo de sesgo alto. El seguimiento de todos los estudios fue de corta duración (máximo 2 años), por consiguiente, se desconocen los efectos a largo plazo de la administración de semaglutida 2.4 mg SC una vez a la semana al público en general.

Las agencias regulatorias internacionales mencionan diversos EAs (obstrucción intestinal, trastornos relacionados con la vesícula biliar, cetoacidosis diabética, daño hepático inducido por fármacos, hipoglucemia, retinopatía diabética, cáncer de páncreas y cáncer medular de tiroides) que no son reportados en los ensayos clínicos de semaglutida, la EMA considera este medicamento dentro del grupo que requiere un monitoreo adicional por sospechas de reacciones adversas ²²⁻²⁴.

Con respecto al análisis económico, tres estudios informaron sobre la costo-efectividad⁹⁻¹¹, mostrando que semaglutida en comparación con liraglutida presenta costos incrementales ligeramente mayores. Respecto a las RCEI, semaglutida resultó ser costo-efectiva bajo los umbrales de disposición a pagar reportados en cada estudio (USD \$150,000 por QALY ganado en EUA⁹ y CAD \$50,000 por QALY ganado en Canadá¹⁰). En la evaluación económica de Atlas et al. (2022)¹¹, ni semaglutida ni liraglutida fueron intervenciones costo-efectivas en los umbrales aceptados. El análisis de impacto presupuestal indicó que la población elegible podría ser tratada con semaglutida en un plazo de cinco años sin superar el umbral de impacto presupuestario de USD \$ 777 millones al año¹¹.

Los hallazgos deben interpretarse con cautela considerando que los estudios se basaron en los ensayos clínicos “STEP”, por los que los resultados podrían generar incertidumbre; entre otras limitaciones, se observó que, no existe evidencia de comparaciones directas entre los medicamentos, así como problemas de confiabilidad con respecto a los hallazgos de las comparaciones indirectas, los efectos a largo plazo son poco claros; en los análisis no se consideró el desperdicio, el ajuste de dosis o la interrupción del tratamiento, tampoco se consideraron los costos asociados al periodo de inducción de la intervención, se requiere mayor información que permita tener claridad sobre los costos. Por último, la mayoría de los estudios fueron financiados por la industria. Se requiere mayor investigación para verificar los efectos a largo plazo de semaglutida, y estudios de comparación directa entre semaglutida y otras opciones de tratamiento farmacológico, donde se analice el efecto en las comorbilidades y su mortalidad, en el tratamiento de pacientes en edad adulta con sobrepeso y obesidad.

Respecto a las evaluaciones de tecnologías para la salud, mientras que, en Canadá semaglutida no fue aprobada para su reembolso, en Reino Unido se aprobó bajo ciertas condiciones.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS) 2023. [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5687186&fecha=28/04/2023#gsc.tab=0
2. Smith I, Hardy E, Mitchell S, Batson S. Semaglutide 2.4 mg for the Management of Overweight and Obesity: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:3961–87.
3. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, Khoshbin K, Prokop L, Davitkov P. Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;42.
4. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* Marzo de 2021; 384(11): 989–1002.
5. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. STEP 3 group. *JAMA.* 2021; 325(14): 1–11.
6. Garvey W, Batterham R, Bhatta M, Buscemi S, Christensen L, Frias J. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022; 28(10):2083–91.
7. Rubino D, Greenway F, Khalid U, O'Neil P, Rosenstock J, Sørrig R. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes. The STEP 8 ECA. *JAMA.* 2022; 327(2): 138–50.
8. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway F, Jensen C. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(14): 1414–25.
9. Kim N, Wang J, Burudpakdee C, Song Y, Ramasamy A, Xie Y, et al. Cost-effectiveness analysis of semaglutide 2.4 mg for the treatment of adult patients with overweight and obesity in the United States. *JMCP.* 2022; 28(7): 740–52.
10. Olivieri AV, Muratov S, Larsen S, Luckevich M, Chan K, Lamotte M, et al. The Cost-effectiveness of Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Injection for Chronic Weight Management in Canada: A Societal Perspective. 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2135939/v1>]
11. Atlas S, Kim K, Beinfeld M, Lancaster V, Nhan E, Lien P, et al. Medications for Obesity Management: Effectiveness and Value; Final Evidence Report [Internet]. 2022. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2022/03/ICER_Obesity_Final_Evidence_Report_and_Meeting_Summary_102022.pdf
12. O'Neil P, Birkenfeld A, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen S, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 392(10): 637–49.
13. OMS. Organización Mundial de la Salud 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
14. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad [Internet]. Diario Oficial de la Federación; 2018. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018#gsc.tab=0
15. Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública Méx.* 2023;65(1): S238-247.
16. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y obesidad exógena. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México. [Internet]. México: CENETEC, IMSS; 2023. Report No.: GPC-IMSS-046-18. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/046GER.pdf>
17. Davies M, Faerch L, Jeppesen O, Pakseresht A, Pedersen S, Perreault L. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397: 971–84.

18. Novo Nordisk Canada Inc. Wegovy™ (semaglutide injection) Product Monograph. Novo Nordisk Canada Inc.; 2022.
19. Food and Drug Administration (FDA). Semaglutide 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000Approv.pdf
20. European Medicines Agency (EMA). Semaglutide 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human?search_api_views_fulltext=semaglutide
21. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Registro Sanitario [Internet]. 2023. Disponible en: <https://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>
22. Semaglutide. Search [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/search?s=semaglutide>
23. EMA. Summary of risk management plan for Wegovy (semaglutide s.c. 2.4 mg for weight management) [Internet]. European Medicines Agency. EMA. 2023 [citado el 7 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary.pdf>
24. EMA. Wegovy. Semaglutide [Internet]. 2023 [citado el 7 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>
25. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA [The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA]. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147(6): 262–6.
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71.
27. GRADEpro [Internet]. [citado el 26 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.grade.pro/>
28. Augustovski F, García Martí S, Espinoza MA, Palacios A, Husereau D, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. *Value in Health Regional Issues*. 2022; 27: 110–4.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health C. CADTH Reimbursement Recommendation Semaglutide (Wegovy®) [Internet]. CADTH; 2022. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0725%20Wegovy%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation-meta.pdf>
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health C. CADTH Reimbursement Review Semaglutide (Wegovy®) [Internet]. CADTH; 2022. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0725-Wegovy_combined.pdf
31. National Institute for Health and Care Excellence N. Semaglutide for managing overweight and obesity [Internet]. NICE; 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA875>.
32. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Registro Sanitario [Internet]. 2023. Disponible en: <https://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>
33. Consejo de Salubridad General. Compendio Nacional de Salud. PRONTUARIO CNIS 2023 [Internet]. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/compendio_nacional/ProntuarioCNIS2023VF26052023V.pdf

ANEXOS

ANEXO 1. ASPECTOS REGULATORIOS, PALABRAS CLAVE Y PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Aspectos regulatorios de las terapias para el tratamiento del sobrepeso y obesidad en México

Medicamento	COFEPRIS ³²		CNIS ³³	
	Registro Sanitario	Indicación	Clave	Indicación
Análogos del GLP-1				
Semaglutida	006M2023 SSA	Control de peso en adultos con un IMC ≥ 30 kg/m ² (obesidad), o ≥ 27 kg/m ² a < 30 kg/m ² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso	010.000.7007.00, 010.000.7007.01, 010.000.7078.00, 010.000.7079.00, 010.000.7080.00	Monoterapia o terapia de combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas con alto riesgo cardiovascular y obesidad, en complemento a la dieta y el ejercicio. Personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente, para mejorar el control glucémico, como complemento de la dieta y el ejercicio; en monoterapia cuando la metformina se considera inapropiada debido a intolerancia o a las contraindicaciones y/o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.
Liraglutida	333M2015 SSA	Adyuvante con una dieta baja en calorías y aumento de la actividad física para el control de peso en pacientes en edad adulta con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: • ≥ 30 kg/m ² (obesidad) o • ≥ 27 kg/m ² a < 30 kg/m ² (sobrepeso) en presencia de por lo menos una comorbilidad relacionada con el peso, como disglucemia (prediabetes o DM2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño. Se debe suspender el tratamiento con después de 12 semanas con la dosis 3.0 mg/día si los pacientes no han perdido por lo menos 5% de su peso corporal inicial.	No se encuentra.	No se encuentra.

		Adolescentes (≥ 12 años) se puede utilizar como adyuvante a una nutrición saludable e incremento en la actividad física para el control de peso en pacientes adolescentes a partir de los 12 años de edad y mayores con: • Obesidad (IMC correspondiente a ≥ 30 kg/m ² para personas adultas según los puntos de corte internacionales). • Peso corporal superior a 60 kg. El tratamiento con liraglutida se debe suspender y reevaluar si los pacientes no han perdido el 4% de su IMC después de 12 semanas con la dosis de 3.0 mg/día o de la dosis máxima tolerada.		
	225M2009 SSA	Tratamiento de pacientes con DM2.	010.000.5743.00	Pacientes con DM2, con falla a 2 agentes orales y que tienen un IMC >35 kg/m ² , antes del uso de insulina.
Exenatida	047M2013 SSA, 181M2008 SSA	Para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2	010.000.4169.00, 010.000.4169.01, 010.000.6054.00, 010.000.6054.01	Diabetes mellitus tipo 2
Dulaglutida	173M2015 SSA	Diabetes mellitus tipo 2: control glucémico, reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores.	010.000.7023.00, 010.000.7023.01	Como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2, con falla a 2 agentes orales, especialmente con enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular.
Efpeglenatida	Sin registro	Sin registro	No se encuentra	No se encuentra
Lixisenatida	No se encuentra en monoterapia	No se encuentra en monoterapia, está en combinación con insulina glargina	010.000.5744.00, 010.000.5744.00	Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no controlados de manera adecuada con anti-diabéticos orales (metformina, sulfonilurea o ambos) y/o insulina basal (sola, en combinación con metformina o con una sulfonilurea)
Otros medicamentos utilizados para sobrepeso y obesidad				
Orlistat	007M2021 SSA, 254M2017 SSA, 001M2022 SSA, 154M2016 SSA, 170M2016 SSA, 060M2007 SSA, 082M2014 SSA, 198M2012	Inhibidor reversible de lipasa, auxiliar para el tratamiento en la obesidad exógena, anorexigénico, con el número de principio activo A08AB01.	No se encuentra.	No se encuentra.

	SSA, 007M2007 SSA, 200M2007 SSA, 234M2014 SSA, 149M2012 SSA, 364M2008 SSA, 178M2009 SSA, 245M2009 SSA, 243M2009 SSA, 311M2005 SSA			
Fentermina	422M2016 SSA, 309M2016 SSA, 469M2008 SSA, 82011 SSA, 437M2004 SSA, 026M2017 SSA, 528M2001 SSA, 094M2011 SSA	Anorexigénico, auxiliar en el tratamiento de la obesidad exógena; el número del principio activo es A08AA01.	No se encuentra.	No se encuentra.
Fentermina/to piramato	No existen registros	No se encuentra esta combinación, topiramato se encuentra en monoterapia como anticonvulsivante.	No se encuentra esta combinación.	No se encuentra.
Naltrexona/bu propión	204M2020 SSA	Complemento de una dieta baja en calorías y mayor actividad física para el control de peso crónico en personas adultas con un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m ² o más (obeso) o 27 kg/m ² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad contralada relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia).	No se encuentra esta combinación.	No se encuentra.

Nota: Fecha de búsqueda 22 de agosto de 2023.

Tabla 2. Palabras Clave

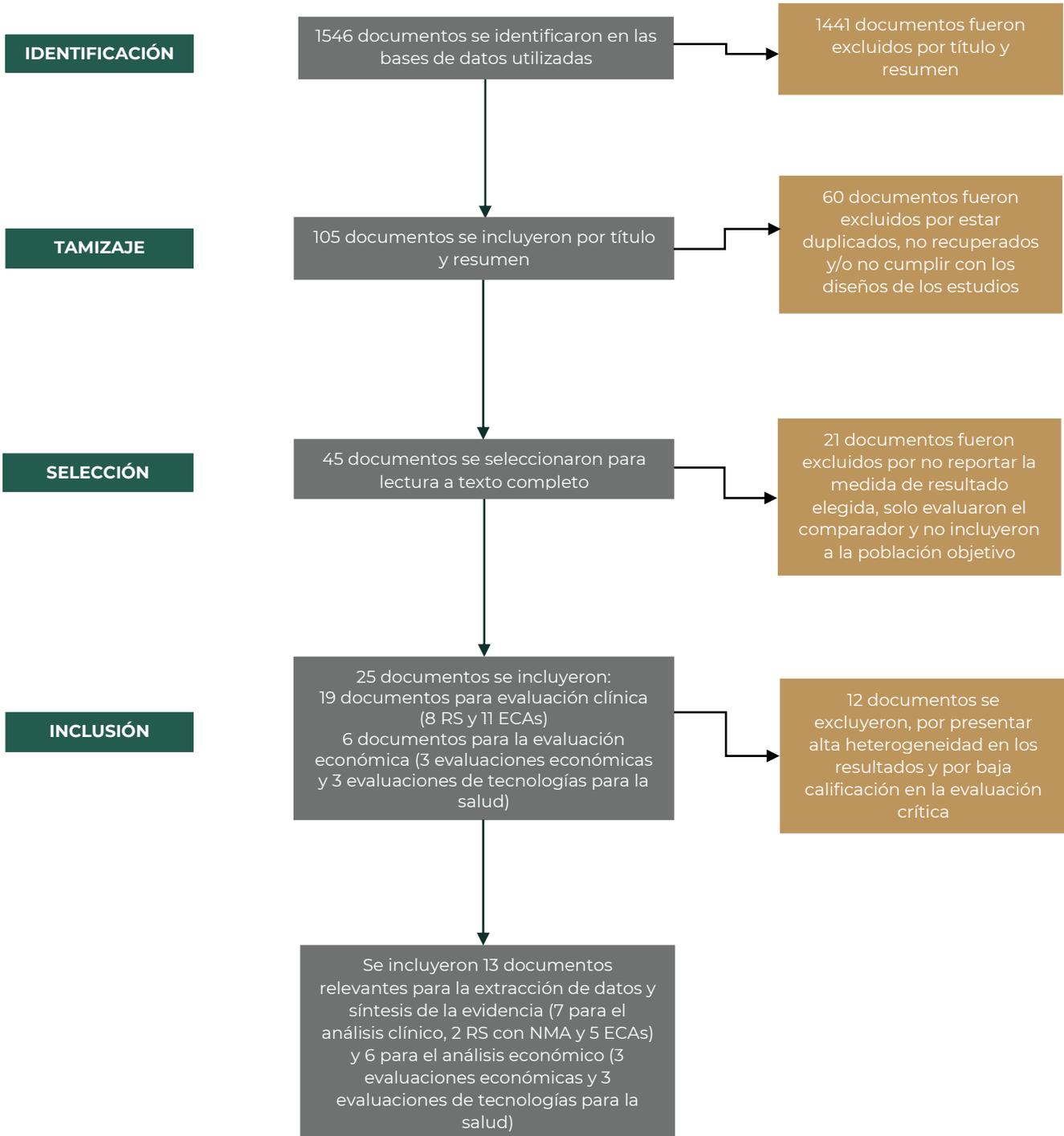
Términos Mesh (Inglés)	Términos DECS (Español)	Palabras Clave
Obesity Economics Cost Cost analysis Anti-obesity agents	Obesidad Manejo de la obesidad Evaluación económica Costo Costo-efectividad	Ozempic, Wegovy, semaglutida, Glucagon-like peptide type 1 agonists, obesity, cost, cost-effectiveness, economic, reimbursement, Technology appraisal guidance

Tabla 3. Protocolos de Búsqueda

Base de Datos	Query	Total
Pubmed	1. "obesity"[Title/Abstract] AND ("ozempic"[All Fields] OR "rybelsus"[All Fields] OR "semaglutide"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR	24

	"cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	
	2. "obesity"[MeSH Terms] AND ("ozempic"[All Fields] OR "rybelsus"[All Fields] OR "semaglutide"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	9
	3. "Anti-Obesity Agents"[MeSH Terms] AND ("ozempic"[Title/Abstract] OR "rybelsus"[Title/Abstract] OR "semaglutide"[Title/Abstract])	42
	4. ("ozempic"[Title/Abstract] OR "rybelsus"[Title/Abstract] OR "semaglutide"[Title/Abstract]) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2018/1/1:2023/2/13[pdat]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))	163
	5. (("obeses"[All Fields] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields] OR "obesities"[All Fields] OR "obesity s"[All Fields]) AND ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields] OR ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields] OR "ozempic"[All Fields]) OR ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields] OR "rybelsus"[All Fields]) OR ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields] OR "wegovy"[All Fields])) AND ("Cost-Effectiveness Analysis"[All Fields] OR ("reimbursability"[All Fields] OR "reimbursable"[All Fields] OR "reimburse"[All Fields] OR "reimbursed"[All Fields] OR "reimbursement"[All Fields] OR "reimbursements"[All Fields] OR "reimbursers"[All Fields] OR "reimburses"[All Fields] OR "reimbursing"[All Fields] OR "reimbursment"[All Fields]))) AND (2018/1/1:2023/2/14[pdat])	9
Cochrane	1. "semaglutide" AND "liraglutide" in Title Abstract Keyword	105
	2. semaglutide AND "liraglutide" AND "cost effectiveness"	4
Portal Regional BVS	semaglutida OR liraglutida AND obesidad AND (type_of_study:("clinical_trials" OR "systematic_reviews" OR "health_economic_evaluation" OR "overview")) AND (year_cluster:[2018 TO 2023])	107
NHS Evidence	(obesity adult) AND (semaglutide OR liraglutide) AND (weight loss AND ICER)	166
NIHR	1. obesity / journals reports	38
	2. obesity / journals reports / efficacy and mechanism evaluation	1
	3. GLP-1 / journals reports	1
NHS	(obesity adult) AND (semaglutide OR liraglutide) AND (weight loss AND ICER)	166
CRD-Prospero	1. semaglutide AND (Systematic Review OR Meta-Analysis OR Network meta-analysis OR Cost effectiveness)	188
	2. semaglutide AND (Cost effectiveness)	2
CADTH	1. Obesity	226
	2. Semaglutide	15
	3. Glucagon-like peptide type 1 agonists	35
NICE	1. Obesity / Published / Technology appraisal guidance	10
	2. Semaglutide	9
	3. Obesity	315
HAS	1. Obesity / Drug therapy	39
	2. Obesity / Drug therapy / Drugs, devices and medical acts	38

ANEXO 2. DIAGRAMA DE FLUJO DE PRISMA



ANEXO 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Tabla 4. Características de las RS y NMA incluidos

Cita del estudio, país y fuente de financiamiento.	Diseño del estudio y número de estudios primarios incluidos	Características de la población	Intervención y comparador	Resultados clínicos y tiempo de seguimiento
<p>Smith 2022, Reino Unido²</p> <p>Financiamiento: Novo Nordisk. Conflicto de intereses: varias personas participantes en la autoría recibieron pagos por consultorías para Novo Nordisk.</p>	<p>RS con NMA. Se incluyeron 41 ECAs para el análisis.</p> <p>Criterios de inclusión: Se incluyeron ECAs, la población seleccionada fue pacientes con obesidad o sobrepeso, con y sin DM2 con comorbilidades relacionadas con la obesidad. Que compararon semaglutida versus liraglutida o placebo a diferentes dosis en la pérdida de peso.</p> <p>Criterios de exclusión: Estudios con diseño diferente a ECAs (estudios de cohorte, series y reportes de casos, revisiones, cartas y editoriales), estudios sin resultados primarios relevantes de interés, estudios en animales.</p>	<p>Pacientes en edad adulta con: IMC \geq 27 kg/m² con una comorbilidad relacionada con el peso; o IMC \geq 30 kg/m² sin comorbilidades relacionadas con el peso; o IMC \geq 30 kg/m² con comorbilidades relacionadas con el peso como dislipidemia, HA, EC asociados a obesidad, pacientes sin DM2, pacientes NGT, prediabéticos, con DM2 sin especificar grado de evolución. La edad media de los pacientes fue de 46 a 49 años, con un peso medio de 108 a 114 kg, con un porcentaje de mujeres del 65 al 75%.</p>	<p>Intervención: Semaglutida 2.4 mg SC, semanal.</p> <p>Comparadores: Placebo, LSM, liraglutida 3.0 mg, orlistat cualquier dosis, naltrexona/bupropión cualquier dosis, fentermina/topiramato cualquier dosis, fentermina de 15 a 37.5 mg/día.</p>	<p>Los resultados se midieron con el cambio en el peso corporal desde el estado basal hasta la semana 52, en pacientes en edad adulta con obesidad o sobrepeso, sin DM2 y cambios en el estilo de vida. Reportaron los EAs con OR o RR.</p> <p>Seguimiento de 52 semanas.</p>
<p>Vosoughi 2021, EUA³</p> <p>Financiamiento: Recibieron apoyo del programa de investigación sobre agentes GLP-1 en la obesidad, la fuente de financiación no tuvo acceso a los datos y no participó en la decisión de la publicación. No reportan conflicto de intereses.</p>	<p>RS con NMA. Se incluyeron 64 ECAs con 27,018 pacientes.</p> <p>Criterios de inclusión: Se incluyeron ECAs, la población seleccionada fue pacientes con obesidad o sobrepeso, con o sin DM2 con comorbilidades relacionadas con la obesidad.</p> <p>Criterios de exclusión: Estudios no ECAs (estudios de cohorte, series y reportes de casos, revisiones, cartas y editoriales), estudios sin resultados primarios relevantes de interés, estudios en animales.</p>	<p>Pacientes en edad adulta (> 18 años) con obesidad o sobrepeso con IMC > 25 kg/m², con o sin DM2, personas caucásicas 74.9%, mediana de edad de 55.1 años, el 57.4% fueron mujeres, el peso medio fue de 94.3 kg.</p>	<p>Intervención: Semaglutida 2.4 mg SC, semanal.</p> <p>Comparadores: Placebo y LSM.</p>	<p>Los resultados se midieron con el cambio en el peso corporal desde el estado basal en pacientes en edad adulta con obesidad o sobrepeso con o sin DM2, cambios en el estilo de vida y el OR o RR en EAs.</p> <p>Seguimiento de 52 semanas.</p>

NOTAS: IMC = Índice de masa corporal; SC = Subcutánea; DM2 = Diabetes mellitus 2; HA = Hipertensión arterial; EC = Enfermedades cardiovasculares; LSM = Cambios en el estilo de vida; NGT = Tolerancia normal a la glucosa (por sus siglas en inglés); GLP-1 = Péptido similar al glucagón tipo 1; ECA = Ensayo clínico aleatorizado; NMA = Metanálisis en red; EAs = Eventos adversos; OR = Odds ratio; RR = Riesgo relativo.

Tabla 5. Características de los ECAs incluidos

Cita del estudio, país, fuente de financiamiento	Diseño del estudio	Características de la población	Intervención y comparador	Resultados clínicos y seguimiento
<p>Wilding 2021, Reino Unido, STEP 1⁴</p> <p>El estudio fue financiado por Novo Nordisk, el patrocinador diseñó la prueba y supervisó su realización. Conflicto de intereses: El Dr. Wilding informó haber recibido honorarios por conferencias de Astellas Pharma y apoyo para viajes de Novo Nordisk y Mundipharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Napp y Sanofi Pasteur, como asesor de Eli Lilly, Janssen Global Services, Rhythm y Wilmington Healthcare y de Takeda Medical Research Foundation.</p>	<p>ECA, fase 3, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, realizado en 129 sitios de investigación en 16 países de Asia, Europa, América del Norte y América del Sur; los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1, mediante el uso de un sistema de respuesta interactivo basado en la Web, para recibir una dosis de semaglutida 2.4 mg o un placebo equivalente, además de LSM.</p>	<p>Pacientes en edad adulta con IMC ≥ 27 kg/m² con una comorbilidad. Pacientes con IMC ≥ 30 kg/m² con comorbilidades relacionadas con el peso como dislipidemia, HA, EC asociados a obesidad, apnea obstructiva del sueño, pacientes sin DM2, la edad media de los pacientes fue de 46 años, con un peso corporal medio 106 kg, el 43% presentaron prediabetes, el porcentaje de mujeres fue del 73.1% a 76% y la población de pacientes de fenotipo caucásico fue del 75.1%.</p> <p>Exclusión: Pacientes con DM2, hemoglobina glucosilada de 48 mmol por mol (6.5%) o más, antecedentes de pancreatitis crónica, pancreatitis aguda en los 180 días anteriores a la inscripción, tratamiento quirúrgico previo para la obesidad y uso de medicamentos contra la obesidad en los 90 días anteriores.</p>	<p>Intervención: Semaglutida SC, una vez a la semana, se inició a una dosis de 0.25 mg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, la dosis se incrementó a 2.4 mg semanales.</p> <p>Comparadores: Placebo equivalente y LSM.</p>	<p>Los resultados clínicos se midieron por el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio y la reducción de peso de al menos un $\geq 5\%$ o más desde el inicio hasta la semana 68 y la seguridad se evaluó por medio del porcentaje de EAs.</p> <p>Se dio un seguimiento a los pacientes de 68 semanas.</p>
<p>Wadden 2021 EUA, STEP 3⁵</p> <p>El estudio fue financiado por Novo Nordisk. Conflictos de intereses: El Dr. Wadden informa haber recibido subvenciones de Novo Nordisk (del apoyo de subvenciones a la Universidad de Pensilvania) y honorarios personales de Novo Nordisk</p>	<p>ECA, fase 3a, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico realizado en 41 sitios en EUA; la población de análisis fue asignada al azar en una proporción de 2:1, semaglutida (n = 407) y placebo (n = 204), mediante el uso de un sistema de respuesta interactivo con un esquema de bloque de 9, basado en la Web, para recibir una dosis de 2.4 mg de semaglutida o un placebo equivalente, además de LSM.</p>	<p>Pacientes en edad adulta con IMC ≥ 27 kg/m² con una comorbilidad. Pacientes con IMC ≥ 30 kg/m² con comorbilidades relacionadas con el peso como dislipidemia, HA, EC asociados a obesidad, apnea obstructiva del sueño, pacientes sin DM2, la edad media de los pacientes fue de 46 años, con un peso corporal medio de 105.8 kg, el porcentaje de mujeres fue del 81%.</p> <p>Exclusión: Pacientes con DM2, hemoglobina glucosilada del 6.5% o más</p>	<p>Intervención: Semaglutida SC, una vez a la semana, se inició a una dosis de 0.25 mg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, la dosis se incrementó a 2.4 mg semanales.</p> <p>Comparadores: Placebo equivalente y LSM.</p>	<p>Los resultados clínicos se midieron por el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio y la reducción de peso de al menos un $\geq 5\%$ o más desde el inicio hasta la semana 68 y la seguridad se evaluó por medio del porcentaje de EAs.</p> <p>Se dio un seguimiento a los pacientes de 68 semanas.</p>

Cita del estudio, país, fuente de financiamiento	Diseño del estudio	Características de la población	Intervención y comparador	Resultados clínicos y seguimiento
<p>por su servicio en un consejo asesor científico durante la realización del estudio.</p>		<p>(≥ 48 mmol/mol), cambio de peso corporal autoinformado superior a 5 kg dentro de los 90 días previos a la selección, o tratamiento de obesidad previo o planificado con cirugía o un dispositivo de pérdida de peso.</p>		
<p>Rubino 2021, EUA, STEP 4⁸</p> <p>El estudio fue financiado por Novo Nordisk. Conflictos de intereses: La Dra. Rubino y el Dr. Diker tuvieron acceso a todos los datos del estudio, el análisis estadístico fue realizado por Jensen. La Dra. Rubino es accionista de Novo Nordisk y recibió honorarios por consultoría y realizar disertaciones; además, ser informo ser investigador clínico para Boehringer Ingelheim y AstraZeneca.</p>	<p>ECA, fase 3a, al inicio en el periodo de preinclusión administraron la semaglutida como etiqueta abierta, iniciando con una dosis de 0.25 mg cada semana, aumentando cada 4 semanas hasta llegar a 2.4 mg, el grupo que recibieron la dosis de mantenimiento fueron aleatorizados con doble ciego, controlado con placebo, crossover, multicéntrico realizado en 73 sitios en 10 países; las personas que participaron fueron asignadas al azar en una proporción de 2:1, mediante el uso de un sistema de respuesta interactivo con un esquema de bloque de 6, basado en la Web, para recibir una dosis de semaglutida 2.4 mg o un placebo equivalente, además de LSM.</p>	<p>Pacientes en edad adulta con obesidad (30 kg/m^2) o sobrepeso (27 kg/m^2) con más de una comorbilidad (tratada o no tratada) relacionada con el peso como dislipidemia, HA, EC asociados a obesidad, apnea obstructiva del sueño, además de pacientes sin DM2, con edad media de 46 años, con un peso corporal medio 107.2 kg, y un esfuerzo dietético fallido, el porcentaje de mujeres fue del 79% y la población de pacientes caucásicos fue del 83.7%.</p> <p>Exclusión: Pacientes menores de 18 años, con DM2, HbA_{1c} de 6.5% (48 mmol/mol) o más, con cambio de peso de más de 5 kg dentro de los 90 días posteriores a la selección.</p>	<p>Intervención: Semaglutida SC, una vez a la semana, se inició a una dosis de 0.25 mg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, la dosis se incrementó a 2.4 mg semanales.</p> <p>Comparadores: Placebo equivalente y LSM (dieta baja en calorías, con un déficit de 500 kcal/día en relación con el gasto energético estimado) y aumento de actividad física (150 min/semana) en ambos brazos.</p>	<p>Los resultados clínicos se midieron por el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio y la reducción de peso de al menos un $\geq 5\%$ o más desde el inicio hasta la semana 68 y la seguridad se evaluó por medio del porcentaje de EAs.</p> <p>Se realizó un seguimiento por 68 semanas.</p>
<p>Garvey 2022, EUA, STEP 5⁶</p> <p>El estudio fue financiado por Novo Nordisk. Conflictos de intereses: El Dr. Garvey contribuyó a la adquisición, análisis e interpretación de los datos; redacción del manuscrito; y</p>	<p>ECA, fase 3, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico realizado en 41 sitios en 5 países (Canadá, Italia, Hungría, España y EUA); las personas que participaron fueron asignadas al azar en una proporción de 1:1, realizada centralmente por la organización de investigación clínica (Parexel) de manera doble ciego utilizando un sistema de respuesta interactivo basado en la web (IWRS) con</p>	<p>Pacientes en edad adulta con obesidad (30 kg/m^2) o sobrepeso (27 kg/m^2) con más de una comorbilidad (tratada o no tratada) relacionada con el peso como dislipidemia, HA, EC asociados a obesidad, apnea obstructiva del sueño, además de pacientes sin DM2, con edad media de 47.3 años, con un peso corporal medio 107.2 kg, y un esfuerzo dietético fallido, el porcentaje de mujeres fue</p>	<p>Intervención: Semaglutida SC, una vez a la semana, se inició a una dosis de 0.25 mg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, la dosis se incrementó a 2.4 mg semanales.</p> <p>Comparadores: Placebo equivalente y LSM que consistió en el asesoramiento por parte de un dietista o profesional sanitario</p>	<p>Los resultados clínicos se midieron por el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio y la reducción de peso de al menos un $\geq 5\%$ o más desde el inicio hasta la semana 104 y la seguridad se evaluó por medio del porcentaje de EAs.</p>

Cita del estudio, país, fuente de financiamiento	Diseño del estudio	Características de la población	Intervención y comparador	Resultados clínicos y seguimiento
<p>revisión crítica del manuscrito.</p>	<p>un esquema de bloqueo de tamaño fijo, sin estratificación. El IWRS generó la lista de aleatorización y asignó a las personas que participaron al siguiente tratamiento disponible de acuerdo con el programa de aleatorización. A sí mismo, asignó números de unidad de dispensación para cada paciente. La semaglutida o el placebo correspondiente eran visualmente idénticos para mantener el enmascaramiento de las personas que participaron y el personal del sitio. Las personas que analizaban los datos estaban cegadas a la asignación de tratamiento o grupo hasta que rompieron el cegamiento en el bloqueo de la base de datos, además de LSM.</p>	<p>del 77.6% y la población con fenotipo caucásico fue del 93.1%.</p> <p>Exclusión: Pacientes con HbA_{1c} ≥ 48 mmol mol⁻¹ (6.5%). Antecedentes de DM 1 o 2. Tratamiento con agente(s) hipoglucemiante(s) dentro de los 90 días previos a la selección. Cambio autoinformado en el peso corporal > 5 kg (11 lbs). Tratamiento con cualquier medicamento para la indicación de obesidad en los últimos 90 días antes de la selección. Tratamiento previo o planificado (durante el período de prueba) de la obesidad con cirugía o un dispositivo para bajar de peso. Enfermedad tiroidea no controlada, definida como hormona estimulante de la tiroides > 6.0 mUI l⁻¹ o < 0.4 mUI l⁻¹. Antecedentes de trastorno depresivo mayor en los 2 años anteriores a la selección. Diagnóstico de otro trastorno psiquiátrico grave (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar). Una puntuación del Cuestionario de Salud del Paciente-9 de ≥ 15 en la selección. Una historia de por vida de un intento de suicidio. Comportamiento suicida dentro de los 30 días previos a la selección. Presencia de pancreatitis aguda en los últimos 180 días antes del día de la selección. Antecedentes o presencia de pancreatitis crónica. Calcitonina ≥ 100 ng l⁻¹ medida por el laboratorio central en la selección. Antecedentes personales o familiares de primer grado de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o carcinoma medular de tiroides. Insuficiencia renal</p>	<p>cada 4 semanas mediante visitas presenciales o telefónicas sobre el cumplimiento de una dieta hipocalórica (déficit de 500 kcal al día en relación con el gasto energético estimado en la aleatorización) y el aumento de la actividad física (se fomentan 150 minutos a la semana).</p>	<p>Se realizó un seguimiento a por 104 semanas.</p>

Cita del estudio, país, fuente de financiamiento	Diseño del estudio	Características de la población	Intervención y comparador	Resultados clínicos y seguimiento
		<p>medida como valor estimado de la tasa de filtración glomerular de < 15 mL min⁻¹ 1.73 m². Antecedentes de neoplasias malignas en los últimos 5 años antes de la selección. Infarto de miocardio, EVC, hospitalización por angina inestable o ataque isquémico transitorio en los últimos 60 días antes de la selección. Participante clasificado como miembro de la Clase IV de la New York Heart Association. Abuso conocido o sospechado de alcohol o drogas recreativas. Participación en otro ensayo clínico dentro de los 90 días. Mujeres embarazadas, amamantando o estaba en edad fértil y no usaba un método anticonceptivo altamente efectivo.</p>		
<p>Rubino 2022, EUA, STEP 8⁷</p> <p>El estudio fue financiado por Novo Nordisk. Conflictos de intereses: La Dra. es accionista de Novo Nordisk y recibió honorarios por consultoría y realizar disertaciones, además, informo ser investigador clínico para Boehringer Ingelheim y AstraZeneca.</p>	<p>ECA, fase 3b, controlado con placebo y liraglutida de 3.0 mg, abierto, multicéntrico realizado en 41 sitios; las personas que participaron fueron asignadas al azar en una proporción de 3:1:3:1, a través de una respuesta interactiva basada en la web con un esquema de bloqueo de tamaño 8. La aleatorización a semaglutida o liraglutida no se ocultó (debido a las diferencias de dosificación), pero los grupos de tratamiento activo se sometieron a doble ciego frente a los grupos de placebo equivalentes para mitigar el sesgo potencial que surge de las comparaciones abiertas.</p>	<p>Pacientes en edad adulta con obesidad (30 kg/m²) o sobrepeso (27 kg/m²) con más de una comorbilidad (tratada o no tratada) relacionada con el peso como dislipidemia, HA, EC asociados a obesidad, apnea obstructiva del sueño, además de pacientes sin DM2, con edad media de 47.3 años, con un peso corporal medio 104.5 kg, y un esfuerzo dietético fallido, el porcentaje de mujeres fue del 78.4%.</p>	<p>Intervención: Semaglutida SC, una vez a la semana, se inició con 0.25 mg, fue aumentando a 2.4 mg (dosis de mantenimiento). Se permitió una dosis de mantenimiento de 1.7 mg si no se toleraban 2.4 mg.</p> <p>Comparadores: Liraglutida de 3.0 mg, se inició con 0.6 mg y se aumentó a 3.0 mg durante 4 semanas; la escalada podría retrasarse una semana para ayudar a la tolerabilidad, placebo equivalente y LSM.</p>	<p>Los resultados clínicos se midieron por el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio y la reducción de peso de al menos un \geq 5% o más desde el inicio hasta la semana 68 y la seguridad se evaluó por medio del porcentaje de EAs.</p> <p>Se realizó un seguimiento a por 68 semanas.</p>

NOTAS: IMC = Índice de masa corporal; SC = Subcutánea; DM2 = Diabetes mellitus 2; HA = Hipertensión arterial; EC = Enfermedades cardiovasculares; LSM = Cambios en el estilo de vida; NGT = Tolerancia normal a la glucosa (por sus siglas en inglés); GLP-1 = Péptido similar al glucagón tipo 1; ECA = Ensayo clínico aleatorizado; NMA = Metanálisis en red; EAs = Eventos adversos; OR = Odds ratio; RR = Riesgo relativo; IWRS = Sistema de respuesta interactivo basado en la web.

Tabla 6. Características de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio, país, financiamiento	Diseño del estudio	Características de la población	Intervención y comparador(es)	Método	Fuentes de datos clínicos, costos y datos de utilidad usados en el análisis	Principales supuestos
<p>Kim 2022, EUA⁹</p> <p>El estudio fue financiado por la empresa y las personas que participaron en la autoría declararon que estaban asociados a ella.</p>	<p>Análisis de Costo-Efectividad (ACE).</p> <p>Horizonte temporal de 30 años.</p> <p>Perspectiva de un tercer pagador de EUA.</p>	<p>Adultos con obesidad (IMC \geq 30) y pacientes adultos con sobrepeso (IMC 27 - 29.9) con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso: HA, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o EC.</p> <p>Características de la cohorte: Edad media inicial 46 años, 74.1% de pacientes mujeres e IMC medio inicial 37.9 kg/m².</p>	<p>Intervención: Semaglutida 2.4 mg + D&E.</p> <p>Comparadores: Ningún tratamiento, D&E sola y 3 AOM (liraglutida 3.0 mg + D&E, fentermina-topiramato + D&E y naltrexona-bupropión + D&E).</p>	<p>ACE se basó en un Modelo de Markov. Los pacientes podían transitar entre 5 estados de salud mutuamente excluyentes.</p> <p>Resultados se presentaron como costos totales y desagregados, LYs, QALYs y RCEI.</p> <p>Se consideró un umbral de disponibilidad a pagar de USD \$150,000 por QALY.</p> <p>Se utilizó una tasa de descuento del 3% para costos y esperanza de vida ajustada por calidad.</p> <p>Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico, siete análisis de escenarios, un análisis desde la perspectiva social, un análisis entre poblaciones de subgrupos y uno probabilístico para evaluar la incertidumbre y la sensibilidad de las entradas del modelo.</p>	<p>Eficacia: Información de prescripción y de los ensayos clínicos de cada intervención.</p> <p>Costos: Literatura identificada y bases de datos institucionales. Los costos se convirtieron a dólares estadounidenses de 2021.</p> <p>Utilidad: Datos de los ensayos clínicos.</p>	<p>AOM: A todos los pacientes se les agregó D&E; el tratamiento podía interrumpirse por cualquier motivo antes de los 2 años; suspendido el tratamiento se continuó con D&E hasta la muerte o al término del HT; interrumpido el tratamiento, la pérdida de peso disminuiría; experimentaron un aumento de peso natural hasta la edad de 68 años; otros parámetros fisiológicos regresaron al valor inicial y se aplicaron suposiciones basadas en el último punto temporal de los ECAs.</p> <p>D&E: El grupo de pacientes perdería peso durante 2 años, el IMC se recuperaría al valor inicial y se experimentaría un aumento de peso natural.</p> <p>No tratamiento: El grupo de pacientes aumentaría de peso desde el inicio del modelo hasta que alcanzaron un peso estable a la edad de 68 años.</p>

Estudio, país, financiamiento	Diseño del estudio	Características de la población	Intervención y comparador(es)	Método	Fuentes de datos clínicos, costos y datos de utilidad usados en el análisis	Principales supuestos
						La proporción de pacientes con EA graves sería constante en todos los tratamientos.
<p>Olivieri 2022, Canadá¹⁰</p> <p>El estudio fue financiado por la empresa y las personas que participan en la autoría declararon que estaban asociados a ella.</p>	<p>Análisis de Costo-Efectividad (ACE).</p> <p>Horizonte temporal de 40 años.</p> <p>Perspectiva social.</p>	<p>Personas adultas con obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) o sobrepeso (IMC 27 - 30 kg/m²) en presencia de una o más comorbilidades relacionadas con el peso: HA, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, EC o DM2.</p> <p>Características de la cohorte: Edad media inicial 50 años, 67% de pacientes mujeres e IMC medio inicial 37.5 kg/m².</p>	<p>Intervención: Semaglutida 2.4 mg + D&E.</p> <p>Comparadores: D&E sola, liraglutida 3.0 mg + D&E, orlistat + D&E y naltrexona 32 mg/bupropión + D&E.</p>	<p>ACE se basó en el Core Obesity Model.</p> <p>Resultados se presentaron como costos totales y desagregados, LYs, QALYs y RCEI.</p> <p>Se consideró un umbral de disponibilidad a pagar de CAD \$50,000 por QALY.</p> <p>Se utilizó una tasa de descuento del 1.5% para costos y resultados en salud.</p> <p>Se realizaron cuatro análisis de escenarios y un análisis de sensibilidad probabilístico.</p>	<p>Eficacia y seguridad de la intervención se obtuvieron de los resultados de los ensayos clínicos y la eficacia de los comparadores de un metanálisis en red y comparaciones indirectas.</p> <p>Costos: Empresa, literatura identificada y bases de datos institucionales. Los costos se convirtieron a dólares canadienses de 2021.</p> <p>Utilidad: Fuentes institucionales y literatura publicada.</p>	<p>Se asume que la reducción de peso y otros factores de riesgo cardiovasculares, disminuye la incidencia de complicaciones del modelo.</p> <p>Los pacientes con prediabetes que experimentan un EC hacen la transición a DM2 + síndrome coronario agudo posterior o DM2 + accidente cerebrovascular posterior.</p> <p>Las complicaciones microvasculares de DM2 no se incluyen como estados de salud distintos.</p> <p>La apnea del sueño coexistirá con cualquier otra de las complicaciones y no afecta mortalidad ni el riesgo de eventos cardiovasculares.</p> <p>La osteoartritis se representa como un evento.</p>
<p>Atlas 2022, EUA¹¹</p> <p>El estudio tuvo financiamiento</p>	<p>Análisis de Costo-Efectividad (ACE).</p> <p>Horizonte temporal de por vida.</p>	<p>Pacientes con IMC \geq 27 kg/m² con comorbilidades relacionadas con el peso o IMC \geq 30</p>	<p>Intervención: Semaglutida + LSM, liraglutida + LSM, fentermina/topiramato ER + LSM,</p>	<p>ACE se basó en un modelo de Markov. El grupo de pacientes podía permanecer en el estado inicial o transitar a cualquiera de los</p>	<p>Eficacia: Se obtuvo de los ensayos clínicos de las intervenciones y mediante un metanálisis en red se evaluó eficacia comparativa de</p>	<p>Se utilizaron las ecuaciones de riesgo cardiovascular para estimar el beneficio del tratamiento sobre los resultados</p>

Estudio, país, financiamiento	Diseño del estudio	Características de la población	Intervención y comparador(es)	Método	Fuentes de datos clínicos, costos y datos de utilidad usados en el análisis	Principales supuestos
público y de fundación sin fines de lucro.	Perspectiva del Sector Sanitario.	<p>kg/m².</p> <p>Características de la cohorte: Edad media inicial 45 años, 80% de mujeres, IMC medio inicial 38 kg/m², SBP 125 mmHg, HA 35.0%, HbA1c 5.7%, fumadores 12.5% y sin DM2 confirmada.</p>	<p>bupropión/naltrexona + LSM.</p> <p>Comparador: Placebo + LSM.</p> <p>Y entre ellos mismos.</p>	<p>cuatro estados de salud definidos.</p> <p>Resultados se presentaron como costos totales y desagregados, LYs, QALYs y RCEI.</p> <p>Se utilizó una tasa de descuento del 3% para costos y resultados en salud.</p> <p>Se realizaron 6 análisis de escenarios, un análisis de sensibilidad unidireccional y un análisis de sensibilidad probabilístico.</p> <p>Se presentó un análisis de impacto presupuestal donde se analizó la inclusión de semaglutida a LSM para el tratamiento de personas adultas estadounidenses con un IMC ≥ 30 o pacientes con un IMC entre 27 kg/m² y < 30 kg/m² asociado a una o más comorbilidades relacionadas con el peso.</p>	<p>semaglutida, liraglutida, fentermina/topiramato y bupropión/naltrexona.</p> <p>Costos: Base de datos institucionales, evaluaciones económicas y literatura identificada.</p>	<p>cardiovasculares.</p> <p>Las personas en tratamiento reciben la intervención o LSM durante todo el horizonte temporal.</p> <p>Antes del primer ciclo se incluyó la interrupción del tratamiento y no se consideraron cambios longitudinales en la persistencia y la adherencia a los medicamentos.</p> <p>La proporción de pacientes con hipertensión que recibieron tratamiento es una función del IMC sin influencia significativa en la RCEI.</p> <p>Todos los tratamientos controlan por igual la presión arterial en los pacientes hipertensos.</p> <p>La proporción de pacientes que fuman no varía con el tiempo.</p> <p>En el modelo los EA no se incluyen. La atención y los resultados asociados a la diabetes de los pacientes que desarrollan DM2, son similares entre los que continúan con un tratamiento y los que no.</p>

ANEXO 4. ANÁLISIS CRÍTICO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Tabla 7. Fortalezas y limitaciones de las RS con NMA utilizando PRISMA NMA

Fortalezas	Limitaciones
Smith 2022, Reino Unido²	
<ul style="list-style-type: none"> La RS con NMA fue realizado bajo la lista de verificación PRISMA. Realizaron este análisis con la finalidad de integrar estimaciones directas e indirectas. Se enlistaron todos los estudios incluidos y sus características. Los documentos fueron identificados, verificados y seleccionados por 2 o 3 revisores de manera independiente. El riesgo de sesgo de cada estudio fue evaluado mediante la herramienta del NICE. Realizaron un metanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios y fijos. Los conflictos de interés fueron declarados. 	<ul style="list-style-type: none"> En la calificación con la lista de verificación del PRISMA NMA el puntaje fue 23 de 32. Los estudios presentados reflejaron una heterogeneidad moderada o intermedia. En varios ECAs incluidos, el cegamiento fue incierto y realizaron los análisis con datos faltantes. No presentaron la geometría de la red. No realizaron análisis SUCRA. No realizaron gráfica de embudo. No evaluaron la inconsistencia de las redes. No evaluaron EAs. El tiempo de seguimiento fue solo de 52 semanas.
Vosoughi 2021, EUA³	
<ul style="list-style-type: none"> Realizaron este análisis con la finalidad de integrar estimaciones directas e indirectas. Las tasas de deserción de los ECAs incluidos fueron similares en el grupo con semaglutida 2.4 mg en comparación con placebo. Utilizaron efectos aleatorios con enfoque frecuentista. Mostraron la geometría de la red. Mostraron diferentes tablas ligas con todos los resultados obtenidos. Realizaron análisis SUCRA. Realizaron gráfica de embudo con una prueba de Egger $p > .05$ que no sugiere sesgo de publicación. Fue un análisis con el grupo de los GLP-1 para pérdida de peso. En la calificación con la lista de verificación del PRISMA NMA el puntaje fue 29 de 32. Los conflictos de interés fueron declarados. 	<ul style="list-style-type: none"> Presentó un riesgo de sesgo alto para la generación de la secuencia aleatoria (29.7%), la ocultación de la asignación (26.6%) y los datos de resultado incompletos (26.6%). Los estudios presentados reflejan una heterogeneidad moderada o intermedia $I^2 = > 50\%$, para la mayoría de las comparaciones de pérdida de peso y EAs, dadas en la magnitud y no en la dirección del efecto. Existe incertidumbre en la solidez de las conclusiones debido a la presencia de dicha heterogeneidad. No evaluaron EAs. La diversidad racial no es suficiente para garantizar que los resultados y las conclusiones sean generalizables a grupos étnicos distintos de las personas con fenotipo caucásico. No evaluaron las interrupciones del tratamiento. No ajustaron a las diferencias en los regímenes de escalada de dosis entre los ECAs. El tiempo de seguimiento fue solo de 52 semanas.

PRISMA = A Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-analyses; NICE = National Institute of Health and Care excellence; NMA = network meta-analysis.

Tabla 8. Fortalezas y limitaciones de los ECAs utilizando GRADEpro.

Fortalezas	Limitaciones
Wilding 2021, Reino Unido, STEP 1⁴	
<ul style="list-style-type: none"> Describen los objetivos. Se muestran los criterios de inclusión y exclusión. La asignación de los pacientes se realizó de manera aleatoria. Incluyeron un gran tamaño de la muestra. Obtuvieron altas tasas de adherencia al régimen de tratamiento y finalización del ensayo. Los conflictos de interés fueron declarados. 	<ul style="list-style-type: none"> La certeza de la evidencia en la evaluación crítica con GRADEpro fue baja y la evaluación del riesgo de sesgo fue muy serio. El estudio presentó sesgo de selección, debido a la preponderancia de mujeres en edad media y pacientes con fenotipo caucásico. Faltó explicar el método para la generación de la secuencia aleatoria de la población participante, aleatorización 2:1. No mencionan como ocultan o enmascaran la

	<p>asignación del tratamiento activo y del tratamiento placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ No indicaron el método de cegamiento para de la población participante y equipo de investigación, analistas de datos, ni a los proveedores de salud. ■ Duración relativamente corta del ensayo. ■ El estudio fue financiado por la industria y algunos de los autores estaban asociados o empleados por ella.
Wadden 2021, EUA, STEP 3⁵	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Describen los objetivos. ■ Se muestran los criterios de inclusión y exclusión. ■ Las características de la población participante son descritas de manera adecuada. ■ La asignación de la población participante se realizó de manera aleatoria. ■ Incluyeron un gran tamaño de la muestra que les permitió proporcionar una potencia superior al 86% para las 7 variables estudiadas. ■ Obtuvieron altas tasas de adherencia al régimen de tratamiento y finalización del ensayo. ■ Los datos de eficacia se evaluaron con intención a tratar o plan de análisis completo. ■ Los conflictos de interés fueron declarados. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ La certeza de la evidencia en la evaluación crítica con GRADEpro fue baja y la evaluación del riesgo de sesgo fue muy serio. ■ El estudio presentó sesgo de selección, debido a la preponderancia de mujeres en edad media y pacientes caucásicos y aquí seleccionaron el doble de la población para el grupo de semaglutida versus grupo placebo para el análisis, aleatorización 2:1. ■ Falto explicar el método para la generación de la secuencia aleatoria de la población participante. ■ No mencionan como ocultaron o enmascaran la asignación del tratamiento activo y del tratamiento placebo. ■ No indicaron el método de cegamiento ni para de la población participante, el equipo de investigación, y analistas de datos. ■ Duración relativamente corta del ensayo. ■ El estudio fue financiado por la industria y algunas personas que participaron en la autoría estaban asociados a ella.
Rubino 2021, EUA, STEP 4⁸	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Describen los objetivos. ■ Se muestran los criterios de inclusión y exclusión. ■ Las características de la población participante fueron descritas de manera adecuada. ■ La asignación de la población participante se realizó de manera aleatoria. ■ Este ECA presento un diseño de crossover donde un grupo inicia con semaglutida versus placebo y después de 7 semanas de seguimiento el grupo de semaglutida que no tolero la dosis de mantenimiento lo cambian al grupo placebo. ■ Incluyeron un gran tamaño de la muestra. ■ Obtuvieron altas tasas de adherencia al régimen de tratamiento y finalización del ensayo, debido a un enfoque de retención de la población participante. ■ Los datos de eficacia se evaluaron con intención a tratar o plan de análisis completo. ■ Los conflictos de interés fueron declarados. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ La certeza de la evidencia en la evaluación crítica con GRADEpro fue baja y la evaluación del riesgo de sesgo fue muy serio. ■ El estudio presentó sesgo de selección, debido a la preponderancia de mujeres en edad media y la población con fenotipo caucásico y aquí nuevamente seleccionaron más población para el grupo de semaglutida (n = 535) versus grupo placebo (n = 268) para el análisis, aleatorización 2:1. ■ Presentó un diseño de etiqueta abierta al inicio, posteriormente realizaron el doble ciego. ■ No mencionaron si “lavarón a la población participante” del grupo de semaglutida al cambiarlos al grupo placebo. ■ No mencionan como ocultaron o enmascaran la asignación del tratamiento activo y del tratamiento placebo. ■ No indicaron el método de cegamiento ni para la población participante, ni equipo de investigación, analistas de datos, ni a empresas proveedoras de salud. ■ Duración relativamente corta del ensayo. ■ El estudio fue financiado por la industria y algunos de los autores estaban asociados o empleados por ella.
Garvey 2022, EUA, STEP 5⁶	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Describen los objetivos. ■ Se muestran los criterios de inclusión y exclusión. ■ Las características de la población participante son descritas de manera adecuada. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ La certeza de la evidencia en la evaluación crítica con GRADEpro fue moderada y la evaluación del riesgo de sesgo fue serio. ■ El estudio presentó sesgo de selección, debido a la

<ul style="list-style-type: none"> ■ La asignación al azar de la población participante se realizó de manera aleatoria 1:1, y si mencionaron la metodología utilizada en el centro de investigación. ■ Si mencionan como ocultan o enmascaran la asignación del tratamiento activo y del tratamiento placebo. ■ Si indicaron el método de cegamiento para de la población participante, personal y analistas de datos. ■ Incluyeron un gran tamaño de la muestra. ■ Obtuvieron altas tasas de adherencia al régimen de tratamiento y finalización del ensayo, lo que contribuyó a la consistencia en los hallazgos entre las dos estimaciones. 	<p>preponderancia de mujeres en edad media y pacientes caucásicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Presentó un diseño de etiqueta abierta al inicio, posteriormente realizaron el doble ciego. ■ La duración relativamente corta del ensayo (104 semanas). ■ El estudio fue financiado por la industria y algunos de los autores estaban asociados o empleados por ella.
<p>Rubino 2022, EUA, STEP 8⁷</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Describen los objetivos. ■ Se muestran los criterios de inclusión y exclusión. ■ Las características de la población participante son descritas de manera adecuada. ■ La aleatorización fue 3:1:3:1 a semaglutida o liraglutida, no se ocultó (debido a las diferencias de dosificación), pero los grupos de tratamiento activo se sometieron a doble ciego frente a los grupos de placebo equivalentes para mitigar el sesgo potencial que surge de las comparaciones abiertas. ■ Si mencionan como ocultan o enmascaran la asignación del tratamiento activo y del tratamiento placebo. ■ Los conflictos de interés fueron declarados. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ La certeza de la evidencia en la evaluación crítica con GRADEpro fue baja y la evaluación del riesgo de sesgo fue muy serio. ■ El estudio presentó sesgo de selección, debido a la preponderancia de mujeres en edad media y la población con fenotipo caucásico. ■ No reportaron datos faltantes. ■ Duración relativamente corta del ensayo. ■ Este ECA presentó un diseño paralelo, no comparación directa. ■ El estudio fue financiado por la industria y algunas personas participantes de la autoría estaban asociados a ella.

Tabla 9. Resultados del análisis con GRADEpro

Pregunta: semaglutida 2.4 mg SC, una vez a la semana comparado con liraglutida y placebo para la diferencia porcentual del cambio en el peso corporal en las semanas 68 y 104.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Semaglutida 2.4 mg SC, una vez a la semana	liraglutida y placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Diferencia porcentual del cambio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 con semaglutida 2.4 mg versus placebo, STEP 1 (seguimiento: media 68 semanas; evaluado con : %)												
1 ^a	ensayos aleatorios	muy serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1306	655	-	Diferencia porcentual 12.4 % menor (13.4 menor a 11.5 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Diferencia porcentual del cambio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 con semaglutida 2.4 mg versus placebo, STEP 3 (seguimiento: media 68 semanas; evaluado con : %)												
1	ensayos aleatorios	muy serio _{a,b,c,d}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	407	204	-	Diferencia porcentual 10.3 % menor (12 menor a 8.6 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Diferencia porcentual del cambio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 con semaglutida 2.4 versus placebo crossover, STEP 4 (seguimiento: media 68 semanas; evaluado con : %; Escala de: 5 a 15)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	535	268	-	Diferencia porcentual 12.4 % menor (13.7 menor a 11 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Diferencia porcentual del cambio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 con semaglutida 2.4 mg versus liraglutida 3.0 mg, STEP 8 (seguimiento: media 68 semanas; evaluado con : %)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^f	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	126	127	-	Diferencia porcentual 9.4 % menor (12 menor a 6.8 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Diferencia porcentual del cambio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 con semaglutida versus placebo, STEP 5 (seguimiento: media 52 semanas; evaluado con : %)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Semaglutida 2.4 mg SC, una vez a la semana	liraglutida y placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	152	152	-	Diferencia porcentual 12.6 % menor (15.3 menor a 9.8 menor)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. STEP 1: Presentaron sesgo de realización: debido a que en el cegamiento de las personas participantes y del personal no describen las medidas utilizadas, solo indicaron que hubo un doble ciego donde los productos activos y los productos placebo eran visualmente idénticos.
- b. Presentaron sesgo de detección: debido a que en el cegamiento de los evaluadores de los resultados no describieron las medidas utilizadas, solo indicaron que hubo un bloqueo en las bases de datos.
- c. STEP 3: Presentaron sesgo de realización: solo mencionaron que es un estudio doble ciego sin describir los métodos con lo que lo realizaron.
- d. STEP 4: Presentaron sesgo de realización: Tiene un diseño crossover, de la semana 0 a la 20 se administró semaglutida 2.4 mg en etiqueta abierta, posteriormente se aleatorizaron a los pacientes 2:1 para seguir con semaglutida misma dosis o recibir placebo, no describen como cegaron a la población participante y personal.
- e. STEP 8: Fue de etiqueta abierta, no mencionaron como enmascararon los tratamientos y como cegaron a la población participante, personal y evaluadores de los desenlaces.
- f. Contienen limitaciones muy serias, asignar dos niveles menos.

Tabla 10. Fortalezas y limitaciones de las evaluaciones económicas usando CHEERS 2022

Fortalezas	Limitaciones
Kim 2022, EUA⁹	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Se estableció el objetivo. ■ Se indicó la población. ■ Se planteó la perspectiva, el horizonte temporal y la tasa de descuento. ■ Se indicaron los comparadores. ■ Se presentó la descripción y supuestos del modelo. ■ Se indicaron las fuentes de los datos clínicos y de costos. ■ Se presentaron los resultados del análisis de costos y del análisis incremental. ■ Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico, análisis de escenarios, análisis de sensibilidad probabilístico y análisis entre subgrupos. ■ Se presentaron las conclusiones y las limitaciones. ■ Se indicó la fuente de financiamiento y los conflictos de interés. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ No se consideró el abordaje ni efecto para la participación e involucramiento de la población participante y otras partes interesadas. ■ El estudio fue financiado por la industria y algunas de las personas participantes en la autoría estaban asociados a ella, por lo que no se puede descartar la posibilidad de sesgo.
Olivieri 2022, Canadá¹⁰	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Se estableció el objetivo. ■ Se indicó la población. ■ Se planteó la perspectiva, el horizonte temporal y la tasa de descuento. ■ Se indicaron los comparadores. ■ Se presentó la descripción y supuestos del modelo. ■ Se indicaron las fuentes de datos clínicos y de costos. ■ Se presentaron los resultados del análisis de costos y del análisis incremental. ■ Se realizaron análisis de análisis de escenarios y análisis de sensibilidad probabilístico. ■ Se presentaron las conclusiones y las limitaciones. ■ Se indicó la fuente de financiamiento y los conflictos de interés. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ No se consideró el abordaje ni efecto para la participación e involucramiento de la población participante y otras partes interesadas. ■ El estudio fue financiado por la industria y algunas de las personas participantes en la autoría estaban asociados a ella, por lo que no se puede descartar la posibilidad de sesgo.
Atlas 2022, EUA¹¹	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Se estableció el objetivo. ■ Se indicó la población. ■ Se planteó la perspectiva, el horizonte temporal y la tasa de descuento. ■ Se indicaron los comparadores. ■ Se presentó la descripción y supuestos del modelo. ■ Se indicaron las fuentes de datos clínicos y de costos. ■ Se presentaron los resultados del análisis de costos y del análisis incremental. ■ Se realizó análisis de sensibilidad unidireccional, análisis de sensibilidad probabilístico y análisis de escenarios. ■ Se presentaron las conclusiones y las limitaciones. ■ Se indicó la fuente de financiamiento y los conflictos de interés. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ No se consideró el abordaje ni efecto para la participación e involucramiento de la población participante y otras partes interesadas. ■ El estudio fue financiado por la industria y algunas de las personas que participaban en la autoría estaban asociadas a ella, por lo que no se puede descartar la posibilidad de sesgo.

ANEXO 5. PRINCIPALES HALLAZGOS DE LOS ESTUDIOS Y CONCLUSIONES

Tabla 11. Resumen de los hallazgos y conclusiones de las RS y NMA

Principales hallazgos del estudio	Conclusiones de los autores
Smith 2022, Reino Unido²	
<ul style="list-style-type: none"> La diferencia porcentual de cambio en el peso desde el estado basal con semaglutida 2.4 mg versus placebo fue -12.43 (IC del 95%: -14.51 a -10.38) y con semaglutida 2.4 mg versus liraglutida fue -7.02 (IC del 95%: -9.61 a -4.41). En pacientes con tolerancia normal a la glucosa, la diferencia porcentual del cambio en el peso desde el estado el inicio con semaglutida 2.4 mg versus placebo fue -13.42 (IC del 95%: -14.56 a -12.28) y con semaglutida 2.4 mg versus liraglutida fue -8.13 (IC del 95%: -9.47 a -6.80). En pacientes con tolerancia normal a la glucosa que perdieron > 5% del peso corporal desde el estado inicial a las 52 semanas, con semaglutida 2.4 mg versus placebo, el (OR 14.81, ICr del 95%: 11.02 a 20.17) y con semaglutida 2.4 mg versus liraglutida el (OR 2.17, ICr del 95%: 1.44 a 3.27). Los EAs más comunes con semaglutida 2.4 mg fueron gastrointestinales (náuseas, diarrea), pero generalmente fueron de leves a moderados y transitorios. 	<ul style="list-style-type: none"> En la RS con NMA, semaglutida 2.4 mg SC una vez a la semana, demostró una pérdida de peso efectiva (\geq 5%) en la población total y todas las subpoblaciones de tolerancia a la glucosa normal frente a los comparadores activos. Semaglutida 2.4 mg SC una vez a la semana, es un tratamiento eficaz que puede abordar la necesidad insatisfecha en el control del sobrepeso y la obesidad.
Vosoughi K. 2021, EUA³	
<ul style="list-style-type: none"> La media en el cambio de peso promedio en 4 ECAs fue -9.88 kg (IC del 95%: -13.17 a -6.59) con semaglutida 2.4 mg SC versus -4.49 kg (-5.26 a -3.72) con liraglutida. La DM en la pérdida de peso de semaglutida 2.4 mg versus liraglutida fue de -5.53 (IC del 95%: -7.45 a -3.60). En la escala SUCRA la semaglutida 2.4 mg obtuvo una clasificación del 100%, lo que indica que refleja una mayor probabilidad de ser más efectivo en términos de pérdida de peso y una menor probabilidad de presentar EAs, seguido de semaglutida < 2.4 mg con un SUCRA de 86.1% y liraglutida con un SUCRA de 82.8%. En EAs, la discontinuación de los análogos del GLP-1, el (RR 1.98, IC del 95 %: 1.32 a 2.98, en 4 ECAs). Los análogos del GLP-1 (todas las dosis de fármacos combinadas) aumentaron el número de pacientes con náuseas (RR 2.75, IC del 95%: 2.44 a 3.09) y vómitos (RR 3.22, IC del 95%: 2.74 a 3.78) en comparación con el placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> En esta RS con NMA, se evaluó y sintetizó la evidencia directa e indirecta de 64 ECAs en 27,018 pacientes con obesidad o sobrepeso para comparar la asociación de los análogos del GLP-1 con la pérdida de peso y sus EAs de semaglutida 2.4 mg SC; los análogos del GLP-1 se asociaron con una pérdida de peso significativa en comparación con placebo. Basados en el NMA, semaglutida 2.4 mg SC y liraglutida 3.0 mg fueron los agentes más eficaces para inducir la pérdida de peso durante al menos 52 semanas de tratamiento. Todos los análogos del GLP-1 se asociaron con mayores probabilidades de interrupción del tratamiento debido a EAs en comparación con placebo.

NOTA: SUCRA = Área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativo.

Tabla 12. Resumen de los resultados de los ECAs

Principales hallazgos del estudio	Conclusiones del estudio
Wilding 2021, Reino Unido, STEP 1⁴	
<ul style="list-style-type: none"> ■ La media del cambio porcentual con respecto al inicio con semaglutida 2.4 mg fue -14.9% versus -2.4% frente a placebo; la diferencia porcentual con respecto al placebo fue -12.4% (IC del 95%: -13.4 a -11.5; $p < .001$). ■ El grupo de semaglutida 2.4 mg perdió un 5% ($p < .001$); el 70% de las personas participantes lograron una pérdida de peso del 10% y el 50% logró una pérdida de peso de al menos el 15%. En cuestión de seguridad, más participantes en el grupo de semaglutida 2.4 mg que en el grupo de placebo interrumpieron el tratamiento debido a eventos gastrointestinales (4.5% frente a 0.8%). Los trastornos gastrointestinales (por lo general, náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento) fueron los eventos informados con mayor frecuencia y ocurrieron en más participantes que recibieron semaglutida 2.4 mg (74.2%), que con placebo (47.9%), la mayoría de los eventos gastrointestinales fueron de gravedad leve a moderada, transitorios y se resolvieron sin la interrupción permanente del régimen. Se informaron EAs graves en el 9.8% fue con semaglutida 2.4 mg frente al 6.4% con placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nuestro ensayo mostró que en los adultos con obesidad o sobrepeso sin DM2, semaglutida 2.4 mg SC una vez por semana más cambios en el estilo de vida se asoció a pérdida de peso significativa, sostenida y clínicamente relevante del 14.9% y el 86% de las personas que participaron, alcanzando al menos un 5% de disminución del peso.
Wadden 2021, EUA, STEP 3⁵	
<ul style="list-style-type: none"> ■ La media del cambio porcentual con respecto al inicio con semaglutida 2.4 mg SC fue -16% versus -5.7% con placebo; la diferencia porcentual con respecto a placebo fue -10.3% (IC del 95%: -12.0 a -8.6; $p < .001$). Los participantes tratados con semaglutida 2.4 mg frente a placebo perdieron al menos el $\geq 5\%$ del peso corporal inicial (86.6%) frente a (47.6%), respectivamente (OR 6.1, IC del 95%: 4.0 a 9.3), $p < .001$). Los EAs gastrointestinales (náuseas, estreñimiento, diarrea y vómitos) fueron más frecuentes con semaglutida 2.4 mg (82.8%) frente a placebo (63.2%). El tratamiento se interrumpió debido a estos eventos en el 3.4% de las personas participantes con semaglutida 2.4 mg frente al 0% de las personas participantes con placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Entre las personas adultas con obesidad o sobrepeso, la semaglutida 2.4 mg SC una vez a la semana está recomendada como complemento del estilo de vida saludable (terapia conductual, ejercicio intensivo y dieta baja en calorías), ya que la población participante obtuvo una pérdida de peso significativamente mayor en comparación que con el placebo, a la semana 68.
Rubino 2021, EUA, STEP 4⁸	
<ul style="list-style-type: none"> ■ La media del cambio porcentual con respecto al inicio con semaglutida 2.4 mg (dosis de escalada más mantenimiento) fue -17.4% versus -5.0% con placebo; la diferencia porcentual con respecto a placebo fue -12.4% (IC del 95%: -13.7 a -11.0). Las proporciones observadas de participantes que lograron una pérdida de peso corporal del 5% con semaglutida 2.4 mg frente a placebo fue 88.7%. Los EAs gastrointestinales fueron de 49.1% para pacientes con semaglutida 2.4 mg SC versus 26.1% con placebo, la interrupción del tratamiento con semaglutida 2.4mg continua fue del 2.4% y con placebo 2.2%. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Las personas adultas con obesidad o sobrepeso que completaron el estudio (incluido el período de preinclusión) con semaglutida 2.4 mg SC una vez a la semana obtuvieron una pérdida de peso durante el ensayo clínico (68 semanas), en comparación con los pacientes que se les administró placebo.

Garvey 2022, EUA, STEP 5⁵	
<ul style="list-style-type: none"> En la semana 104, la media del cambio porcentual con respecto al inicio con semaglutida 2.4 mg fue de -15.2% versus -2.6% con placebo; la diferencia porcentual con respecto a placebo fue -12.6% (IC del 95%: -15.3 a -9.8, $p < .0001$). Las personas participantes en el grupo de semaglutida 2.4 mg en comparación con placebo, lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ desde el inicio hasta la semana 104 (77.1% versus 34.4%; $p < .0001$), el (OR 5, IC del 95%: 3 a 8.4; $p < .0001$). Los EAs gastrointestinales, en su mayoría de leves a moderados, se informaron con más frecuencia con semaglutida 2.4 mg SC que con placebo (82.2% versus 53.9%). 	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento una vez a la semana con semaglutida de 2.4 mg SC como complemento de la intervención conductual en personas adultas con obesidad o sobrepeso (con al menos una comorbilidad relacionada con el peso), condujo a una reducción sustancial del peso, que se estabilizó después de aproximadamente la semana 60 y se mantuvo durante el resto del estudio. En la semana 104, las personas participantes del grupo de semaglutida habían logrado una pérdida de peso media del 15.2% desde el inicio, una diferencia de 12.6% frente al placebo. La pérdida de peso media de $\sim 15\%$ lograda con semaglutida 2.4 mg en la semana 104 en el STEP 5 supera la pérdida de peso notificada en puntos de tiempo similares en ensayos clínicos con otras farmacoterapias para controlar el peso en personas adultas con obesidad o sobrepeso. La pérdida de peso de $\geq 5\%$, un umbral ampliamente utilizado para indicar una respuesta clínicamente significativa al tratamiento se logró en $> 75\%$ de las personas participantes en el grupo de semaglutida en la semana 104.
Rubino 2022, EUA, STEP 8⁷	
<ul style="list-style-type: none"> La media del cambio porcentual con respecto al inicio con semaglutida 2.4 mg fue de -15.8% versus -6.4% con liraglutida de 3.0 mg; la diferencia porcentual fue -9.4% (IC del 95%: -12.0 a -6.8, $p < .001$). La población participante tuvo probabilidades significativamente mayores de lograr una pérdida de peso del 10%, 15% y del 20% o más con semaglutida 2.4 mg frente a liraglutida 3.0 mg (70.9% de las personas participantes frente a 25.6% [OR 6.3, IC del 95%: 3.5 a 11.2], 55.6% frente a 12.0% [OR 7.9, IC del 95%: 4.1 a 15.4], y 38.5% frente a 6.0% [OR 8.2, IC del 95%: 3.5 a 19.1], respectivamente, $p < .001$). Se informaron de EAs gastrointestinales en un 84.1% con semaglutida 2.4 mg y en un 82.7% con liraglutida 3.0 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> En las personas adultas con obesidad o sobrepeso sin DM2, la semaglutida 2.4 mg SC una vez a la semana como complemento a la dieta y actividad física, resultó en una pérdida de peso significativamente mayor comparado con la liraglutida 3.0 mg SC una vez al día a las 68 semanas.

Tabla 13. Resumen de los resultados de las evaluaciones económicas

Principales hallazgos del estudio	Conclusiones del estudio
Kim 2022, EUA⁹	
<p>Cost-effectiveness analysis of semaglutide 2.4 mg for the treatment of adult patients with overweight and obesity in the United States</p> <p><i>Resultados del caso base (30 años de horizonte temporal)</i> El tratamiento con semaglutida 2.4 mg resultó ser costo-efectivo en comparación con D&E, con una RCEI de USD \$122,549, QALY de 0.181 y costo incremental de USD \$22,138. También se consideró costo-efectiva en comparación con ningún tratamiento y los 3 AOM, con RCEIs de USD \$27,113 (ningún tratamiento), USD \$23,556 (liraglutida 3.0 mg), USD \$127,548 (naltrexona-bupropión) y USD \$144,296 (fentermina-topiramato).</p> <p><i>Resultados del análisis de sensibilidad y del análisis de escenarios</i></p>	<p>“En esta evaluación económica el uso de semaglutida 2.4 mg se asoció con una mayor esperanza de vida y QALYs en comparación con ningún tratamiento, D&E y todas las demás AOM en un horizonte temporal de 30 años. Por debajo de un umbral de disposición a pagar de USD \$150,000, se estimó que</p>

<p>En todos los escenarios evaluados, las RCEIs para semaglutida 2.4 mg oscilaron entre los USD \$30,540 y USD \$253,206 en comparación con D&E. Las RCEIs para las comparaciones con liraglutida 3.0 mg y ningún tratamiento estuvieron por debajo del umbral de disposición a pagar de USD \$150,00 por QALY, durante el horizonte temporal, en todos los escenarios examinados en el análisis de sensibilidad determinístico. Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico indicaron que toda la población participante que interrumpieron D&E, además de los AOM, después de la duración máxima del tratamiento de 2 años, las RCEIs oscilaron entre USD \$7287 (frente a liraglutida 3.0 mg) y USD \$51,025 (frente a fentermina-topiramato). En el caso de las RCEIs para las comparaciones con liraglutida 3.0 mg y ningún tratamiento estuvieron consistentemente por debajo del umbral de disposición a pagar de USD \$150,000 por QALY. Los resultados del análisis de poblaciones por subgrupos indicaron que semaglutida 2.4 mg era particularmente costo-efectiva en comparación con D&E, ningún tratamiento y otros AOM en el subgrupo de pacientes con obesidad clase III (las RCEI estuvieron entre USD \$8,094 para liraglutida 3.0 mg y USD \$85,024 para fentermina-topiramato). Por el contrario, las RCEIs para semaglutida 2.4 mg fueron más altas en el subgrupo de pacientes con DM2, de USD \$87,211 para liraglutida 3.0 mg hasta USD \$225,171 para fentermina-topiramato.</p> <p>Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico mostraron que con un umbral de disposición a pagar de USD \$150,000 por QALY, la probabilidad estimada de que semaglutida 2.4 mg sea costo-efectiva fue del 82% en comparación con D&E, del 98% en comparación con liraglutida de 3.0 mg, del 64% en comparación con fentermina-topiramato, del 74% en comparación con naltrexona-bupropión y 100% en comparación con ningún tratamiento.</p>	<p>semaglutida de 2.4 mg fue costo-efectiva en relación con todos los comparadores evaluados entre pacientes en edad adulta con obesidad y pacientes en edad adulta con sobrepeso con una o más comorbilidades relacionadas con el peso. Semaglutida 2.4 mg tiene el potencial de satisfacer una importante necesidad insatisfecha y representa una opción de tratamiento costo-efectiva para personas adultas con obesidad en los Estados Unidos”.</p>
---	---

Olivieri 2022, Canadá¹⁰

The Cost-effectiveness of Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Injection for Chronic Weight Management in Canada: A Societal Perspective

Resultados del caso base (40 años de horizonte temporal)

Los resultados con descuento del costo total por brazo (tratamiento, monitoreo de la enfermedad + D&E, tratamiento de la presión arterial, estados de salud y eventos) fue mayor con semaglutida 2.4 mg (CAD \$231,142), seguido de liraglutida 3.0 mg (CAD \$230,662), naltrexona 32 mg/bupropión (CAD \$229,293), orlistat (CAD \$229,197) y D&E (CAD \$228,097).

Los LY fueron de 20.762 (semaglutida 2.4 mg) a 20.681 (D&E). El medicamento con mayores QALYs fue semaglutida 2.4 mg (17.723 años) y el de menor fue D&E (17.621 años). La supervivencia media (LY) fue de aproximadamente 25 años (sin descuento) y 21 años (con descuento), esto fue similar en todos los brazos.

Respecto a la RCEI, los resultados indicaron que semaglutida 2.4 mg está relacionada con una RCEI de CAD \$29,677 respecto a D&E, CAD \$25,663 respecto a orlistat, CAD \$25,003 respecto a naltrexona 32 mg/bupropión y CAD \$12,369 respecto a liraglutida 3.0 mg por QALY ganado. En cuanto a relación de las RCEI de los LY ganados, semaglutida 2.4 mg versus sus comparadores, estas estuvieron entre los CAD \$37,520 (D&E) y los CAD \$15,862 (liraglutida).

En la población de participantes con DM2, semaglutida 2.4 mg reportó reducciones de peso mayores en relación a los demás tratamientos y con respecto a liraglutida 3.0 mg las reducciones de peso fueron similares. La reversión de la prediabetes fue comparable con liraglutida 3.0 mg en la población de participantes sin DM2 y superior con el resto de los tratamientos. Estos resultados generan retrasos en la aparición de complicaciones relacionadas con el peso, principalmente DM2 (en la población de participantes sin DM2 al inicio) y en los cánceres asociados con el peso (en aquellos con DM2 al inicio). También se observó, en la cohorte general, una reducción en la prevalencia de la apnea del sueño con semaglutida 2.4 mg. Los beneficios cardiovasculares de semaglutida 2.4 mg fueron pequeños en comparación con los de los tratamientos existentes. Finalmente, los eventos de reemplazo de rodilla se mantuvieron bajos y similares en todos los brazos de tratamiento. Estos resultados clínicos redujeron los costos derivados del tratamiento de las enfermedades relacionadas con la obesidad, lo cual compensa el alto costo de semaglutida 2.4 mg. El desglose de los resultados de costos indicó que el factor que más contribuyó a esta compensación fueron los relacionados con el retraso de la DM2, el cáncer y la apnea del sueño. Los resultados con descuento mostraron que el tratamiento con semaglutida 2.4 mg incurrió en gastos adicionales de CAD \$3044, CAD \$480, CAD \$1945 y CAD \$1849 por paciente en comparación con D&E, liraglutida 30 mg, orlistat y naltrexona

“Este ACE muestra que la inyección SC de semaglutida 2.4 mg una vez a la semana puede ser una opción de tratamiento costo-efectiva en comparación con D&E sola, liraglutida 3.0 mg, orlistat o naltrexona 32 mg/bupropión en entornos canadienses con un umbral de disposición a pagar de CAD 50,000 por QALY ganado. La inyección SC de semaglutida 2.4 mg se asocia con una reducción de las complicaciones y los costos relacionados con la obesidad, y mayores utilidades en comparación con otros tratamientos para la obesidad en Canadá. Los análisis de sensibilidad y escenarios confirmaron la robustez de los análisis”.

32 mg/bupropión, respectivamente.

Resultados del análisis de escenarios

Los resultados a 2 y 3 años indicaron que semaglutida 2.4 mg brinda beneficios adicionales, pero costos más altos (CAD \$233,464 y CAD \$235,054, respectivamente); esto incrementa las RCEIs en comparación con los demás tratamientos. Para todas las alternativas, los QALYs se mantuvieron constantes con el caso base. Las RCEIs para todos los tratamientos se mantuvieron por debajo del umbral de disposición a pagar de CAD \$50,000 por QALY en ambos escenarios, con RCEIs que fueron de CAD \$29,337 (liraglutida 3.0 mg) a CAD \$41,525 (orlistat) para el escenario de 2 años y de CAD \$32,256 (naltrexona 32 mg-bupropión) a CAD \$41,573 (orlistat) para el escenario de 3 años.

Otros escenarios (riesgo de enfermedad cardiovascular en DM2, riesgo de enfermedad cardiovascular en DM2, EAs relacionado con el tratamiento, tasa de descuento del 0% y tasa de descuento del 3%) tuvieron un impacto limitado en los resultados del caso base.

Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

Los resultados indicaron poca incertidumbre respecto a la existencia de costos y beneficios adicionales de QALYs con semaglutida 2.4 mg cuando se compara con otros tratamientos y cierta incertidumbre respecto a los beneficios adicionales de las RCEIs y costos adicionales. La curva de aceptabilidad de costo-efectividad mostró que existe una probabilidad del 80% al 100% de que semaglutida 2.4 mg se considere costo-efectiva en umbrales de disposición a pagar de CAD \$50,000 por QALY y superiores.

Atlas 2022, EUA¹¹

Medications for Obesity Management: Effectiveness and Value; Final Evidence Report

Resultados del caso base (horizonte temporal de por vida)

Los resultados del caso base, con descuento, mostraron que el costo total (costo del medicamento más costos no relacionados con el medicamento) fue mayor con semaglutida (USD \$392,100), seguido de liraglutida (USD \$377,000), bupropión-naltrexona (USD \$207,300) fentermina-topiramato (USD \$182,600) y LSM (USD \$179,200). Los resultados indicaron que el medicamento con mayor QALYs fue semaglutida (17.83) y el de menor LSM (16.93). Situación similar se presentó con los LY (21.04 semaglutida y 20.70 LSM) y los evLY (17.84 semaglutida y 16.93 para LSM).

Respecto a las RCEIs, los resultados con descuento indicaron que cuando semaglutida se compara con LSM, la RCEI fue de USD \$237,000 por QALY ganado y cuando se compara con liraglutida, fentermina-topiramato y naltrexona-bupropión, las RCEI por QALY ganado fueron de USD \$31,000, USD \$ 469,000 y USD\$ 275,000, respectivamente; esto fue similar para los cotos por LY y evLY ganados. Los resultados sin descuento fueron similares a los resultados con descuento.

Resultados del análisis de sensibilidad unidireccional

El modelo fue sensible a las siguientes variables: Desutilidad por cambio en el IMC, eficacia de cada tratamiento en la pérdida de peso, HbA1C basal y costo de la DM2. La desutilidad por cambio de IMC fue mayor para la semaglutida y la liraglutida, el costo del tratamiento de la DM2 fue mayor con fentermina/topiramato, mientras que el efecto reductor del peso de cada tratamiento versus LSM y la variación de la HbA1C basal tuvieron un considerable impacto en las cuatro opciones de tratamiento.

Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

Los resultados de costo por QALY ganado se muestran a continuación.

Tratamiento	Comparador	Costo-efectividad a \$50,000 por AVAC ganado	Costo-efectividad a \$100,000 por AVAC ganado	Costo-efectividad a \$150,000 por AVAC ganado	Costo-efectividad a \$200,000 por AVAC ganado
Semaglutida	MEV	0.0%	0.0%	1.2%	10.2%
Liraglutida	MEV	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Fentermina-topiramato	MEV	69.0%	87.1%	91.9%	94.2%
Bupropión-naltrexona	MEV	1.0%	14.6%	40.9%	63.4%
Semaglutida	Liraglutida	49.5%	77.2%	87.6%	92.3%
	Fentermina-topiramato	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	Bupropión-naltrexona	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%

“Se realizó un análisis de costo-efectividad de la terapia asistida por medicamentos para la pérdida de peso, administrada a lo largo de la vida de un individuo, utilizando un modelo de transiciones de estados de salud de Markov. Todas las terapias añadidas a la modificación del estilo de vida brindaron beneficios para la salud en comparación con la modificación del estilo de vida solamente, de acuerdo con su pérdida de peso incremental y los beneficios cardiovasculares y metabólicos correspondientes. Los resultados finales sugieren que, según las estimaciones actuales del precio neto, ni semaglutida ni liraglutida son costo-efectivos dados los umbrales comúnmente aceptados en comparación con la modificación del estilo de vida. En contraste, la fentermina/topiramato además de la modificación del estilo de vida fue costo-efectiva de acuerdo a los umbrales comúnmente aceptados debido a los bajos costos netos de adquisición. El bupropión/naltrexona fue costo-efectivo solo en umbrales más altos y generalmente requeriría

Resultados del análisis de escenarios

Perspectiva social: Los resultados con descuento indicaron que el tratamiento de mayor costo y con mayor QALYs fue semaglutida (USD \$431,200) y el de menor costo fentermina-topiramato (USD \$ 232,800), estos resultados se debieron a que, para cada alternativa de tratamiento, los costos no relacionados con el medicamento incrementaron. Los resultados incrementales con descuento, considerando LSM como comparador mostraron que fentermina-topiramato se volvió menos costosa y más efectiva.

La población participante con sobrepeso III y proporción similar de hombres y mujeres (50:50): Ambas variables tuvieron un impacto modesto en las estimaciones.

Resultados del análisis de impacto presupuestal

Los resultados mostraron que al precio neto estimado de semaglutida (USD \$13,618,22 por año), el 0.1% de la población participante recibió tratamiento en un plazo de cinco años (suponiendo una aceptación del 20% anual) sin superar el umbral de impacto presupuestario potencial de RCEI (USD \$777 millones al año). Por el contrario, el 0.07%, el 0.16%, el 0.26% y el 0.69% de la población participante elegibles podrían ser tratados en cinco años sin cruzar el umbral de impacto presupuestario potencial de RCEI al precio anual para alcanzar el precio de lista (USD \$17,597.48), USD \$150,000 por QALY (USD \$9,700), USD \$100,000 por QALY (USD \$7,500) y USD \$50,000 por QALY (USD \$5,300), respectivamente.

precios con descuento para alcanzar umbrales más bajos. Cuando se compararon los tratamientos entre sí, fentermina/topiramato más modificación del estilo de vida fue menos costosa y más efectiva que bupropión/naltrexona más modificación del estilo de vida. Sin embargo, para la población participante que no logran la pérdida de peso deseada o que no toleran la fentermina/topiramato, el bupropión/naltrexona puede ser una opción atractiva. La semaglutida (más la modificación del estilo de vida) fue más efectiva y más costosa que la fentermina/topiramato y el bupropión/naltrexona, pero no alcanzó los umbrales de costo-efectividad comúnmente aceptados para ninguna de las dos comparaciones. Semaglutida podría considerarse en la población de participantes que no lograron la pérdida de peso deseada o que no toleran la fentermina/topiramato o el bupropión/naltrexona, pero solo con un descuento significativo".



CENETEC

CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA
TECNOLÓGICA EN SALUD

DIRECCIÓN DE
**EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD**

ESTE PROGRAMA ES PÚBLICO, AJENO A CUALQUIER PARTIDO POLÍTICO. QUEDA PROHIBIDO EL USO PARA FINES DISTINTOS A LOS ESTABLECIDOS EN EL PROGRAMA



gob.mx/salud/cenetec