



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 690

Agonistas del receptor del GLP-1 (exenatida, dulaglutida, semaglutida, liraglutida, lixisenatida, taspeglutida y albiglutida) en terapia combinada de segunda línea versus placebo o DPP-4 en pacientes diabéticos tipo 2 *

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☒ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☐ Moderada	☒ Considerable	☒ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto	



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

* La mayor cantidad de evidencia proviene de la comparación de exenatida dosis diaria o liraglutida frente a placebo. Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Agonistas del receptor del GLP-1 (exenatida y liraglutida) en terapia combinada con insulina versus placebo, insulina sola o combinada con DPP-4 (sitagliptina), o daclizumab en pacientes diabéticos tipo 1

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☐ Moderada	☐ Considerable	☒ Incierto
☒ Baja	☒ Menor	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto	



La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Donato M, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 en diabetes mellitus**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 690, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el uso de exenatida, dulaglutida, semaglutida, liraglutida, lixisenatida, taspoglutida y albiglutida (agonistas del receptor del GLP-1) subcutánea en combinación con otros hipoglucemiantes en pacientes diabéticos tipo 2 que no alcanzan el objetivo terapéutico con otros hipoglucemiantes orales o tienen contraindicación para recibirlos, disminuyen la mortalidad global y cardiovascular en comparación con placebo o con inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mayor cantidad de evidencia para mortalidad global proviene de la comparación de exenatida dosis diaria y liraglutida frente a placebo, mientras que para mortalidad cardiovascular proviene de exenatida dosis semanal, liraglutida, lixisenatida y semaglutida frente a placebo. No se encontraron diferencias en mortalidad en comparación con inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2). Exenatida, liraglutida, albiglutida y dulaglutida también se asociaron a una disminución de moderada a alta de la concentración de la hemoglobina glicosilada a los seis meses frente a placebo. Los agonistas del receptor del GLP-1 mostraron más eventos adversos serios que SGLT-2 y más eventos adversos que SGLT-2, DPP-4 y placebo.

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de exenatida y liraglutida en terapia combinada con insulina podría disminuir la concentración de hemoglobina glicosilada respecto a placebo, insulina sola y combinada con DPP-4 (sitagliptina) o daclizumab en pacientes diabéticos tipo 1.

Las guías de práctica clínica identificadas mencionan el uso de los agonistas del receptor del GLP-1 subcutáneos dentro de las opciones terapéuticas en combinación con otros hipoglucemiantes orales o insulina basal cuando no se han alcanzado los objetivos del tratamiento con metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas o insulina basal sola en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Algunos de los financiadores de salud de países de altos ingresos brindan cobertura de esta tecnología en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 refractarios al tratamiento con metformina que no pueden recibir otros hipoglucemiantes orales o cuando no se alcanza el objetivo terapéutico con el uso de los mismos. No se encontraron estudios de costo-efectividad en Argentina, aunque el precio de venta al público es superior al de DPP-4 y SGLT-2.

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS FOR DIABETES MELLITUS

CONCLUSIONS

High-quality evidence shows that the subcutaneous use of exenatide, dulaglutide, semaglutide, liraglutide, lixisenatide, taspoglutide and albiglutide (GLP-1 receptor agonists) in combination with other oral hypoglycemic drugs in patients with type 2 diabetes, who do not achieve their treatment goal with other oral hypoglycemic drugs or in whom they are contraindicated, decreases overall and cardiovascular mortality when compared to placebo or with dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) enzyme inhibitors. Most of the evidence for global mortality comes from the comparison of exenatide daily dose and liraglutide versus placebo, while the evidence for cardiovascular mortality mostly comes from exenatide weekly dose, liraglutide, lixisenatide and semaglutide versus placebo. No differences were found in mortality when compared with the sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors. Exenatide, liraglutide, albiglutide and dulaglutide were also associated with moderate to high decrease of the glycated hemoglobin concentration at six months. The GLP-1 receptor agonists presented more serious adverse events than SGLT-2 and more adverse events than SGLT-2, DPP-4 and placebo.

Low-quality evidence suggests that combined therapy of exenatide and liraglutide with insulin might decrease glycated hemoglobin concentration compared to placebo, insulin alone and combined with DPP-4 (sitagliptin) or daclizumab in type 1 diabetes patients.

The clinical practice guidelines identified mention subcutaneous GLP-1 receptor agonist use among the treatment alternatives in combination with other oral hypoglycemic drugs or basal insulin when the target is not reached with metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones or basal insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus.

Some health sponsors from high-income countries cover this technology for patients with type 2 diabetes mellitus refractory to treatment with metformin who cannot receive other oral hypoglycemic drugs or when the treatment goal is not reached with them. No cost-effectiveness studies were found for Argentina, although the retail price is higher than DPP-4 and SGLT-2.

To cite this document in English: Donato M, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetes mellitus.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 690, Buenos Aires, Argentina. February 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad en Latinoamérica. El número de muertes atribuibles a la enfermedad en 2011 fue de 103.300 varones y 123.900 mujeres. Es responsable del 12,3% de todas las muertes en adultos en dicha región, siendo su prevalencia en Argentina de 9,8%.^{1,2}

El tratamiento inicial consiste en medidas higiénico-dietéticas, actividad física, y posteriormente, en el agregado de un tratamiento farmacológico, dependiendo de los niveles de HbA1c.³ Desde un punto de vista fisiopatológico, los tratamientos farmacológicos actuales se han centrado en aumentar la disponibilidad de insulina (ya sea a través de la administración directa de insulina o a través de agentes que promueven la secreción de insulina), mejorando la sensibilidad a la insulina, retrasando la administración y absorción de carbohidratos del tracto gastrointestinal, o bien, aumentando la excreción urinaria de glucosa.⁴

La metformina es el agente farmacológico inicial para el tratamiento de la DMT2. Otros hipoglucemiantes alternativos no insulínicos son utilizados cuando no se logran alcanzar los objetivos de tratamiento de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) <7% (en terapia doble o triple oral, o en combinación con insulina) o cuando existe contraindicación o intolerancia a metformina (5-15%).³ En el primer escenario el hipoglucemiante alternativo se indica como adicional a la metformina y en el segundo escenario se indica como monoterapia.¹ Las drogas alternativas son las sulfonilureas y las tiazolidinedionas, y actualmente se han incorporado otros hipoglucemiantes, como los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4, su sigla del inglés *dipeptidyl peptidase-4*), agonistas del receptor del péptido-1 similar glucagón (GLP-1, su sigla del inglés *Glucagon-Like Peptide-1*) y los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2, por su sigla en inglés *Sodium Glucose Cotransporter-2*).

Se postula el uso de agonistas del receptor del GLP-1 en pacientes diabetes mellitus que no alcanzan el objetivo terapéutico con otros hipoglucemiantes orales o tienen contraindicación para recibirlo, dado que su uso podría asociarse a una menor mortalidad o tasa de complicaciones macro y microvasculares.

2. Tecnología

Los agonistas del receptor del GLP-1 constituyen un grupo farmacológico conocidos como incretín-miméticos. El GLP-1 ejerce su efecto principal al estimular la liberación de insulina dependiente de glucosa de los islotes pancreáticos mediante mecanismos que implican AMP cíclico y/u otras vías de señalización intracelular. También se ha demostrado que disminuye el vaciado gástrico, inhibe la liberación inadecuada de glucagón después de la comida y reduce la ingesta de alimentos.⁴ En pacientes con DMT2, mejoran el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales.⁵ Los agonistas del receptor del GLP-1 son de administración subcutánea y las opciones disponibles son la exenatida (dos inyecciones diarias o una inyección semanal), lixisenatida y liraglutida (una vez al día), albiglutida, dulaglutida y semaglutida (una vez a la semana).⁴

Fueron aprobadas por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) la exenatida, lixisenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida.⁶⁻¹⁷ En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) autorizó la comercialización de tres agonistas del receptor del GLP-1: exenatida en dos presentaciones, lixisenatida, y liraglutida.¹⁸⁻²⁴ Todos han sido aprobados para el tratamiento de

pacientes adultos con diagnóstico de DMT2 que no han alcanzado un control glucémico adecuado con el uso de hipoglucemiantes orales e/o insulina basal junto con dieta y el ejercicio. La taspoglutida aún no está autorizada por ningún país.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 en diabetes mellitus.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con diabetes mellitus que no han alcanzado un control glucémico adecuado con el uso de hipoglucemiantes orales e/o insulina basal o tienen contraindicación para recibirlo.
Intervención	Exenatida, lixisenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida y taspoglutida subcutánea (GLP-1) en combinación con otros hipoglucemiantes orales o insulina.
Comparador	Sulfonilureas, tiazolidinedionas, Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2), insulina o placebo.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: disminución de mortalidad global y de origen cardiovascular, disminución de la concentración de HbA1c, disminución de complicaciones macro y microvasculares, calidad de vida. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves, incidencia de hipoglucemias sintomáticas.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos RS, dos meta-análisis (MA) en red, cinco GPC, dos evaluaciones económicas y 86 informes de políticas de cobertura de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 en diabetes mellitus.

5.1 Eficacia y seguridad

Zheng y cols. publicaron en 2018 un MA en red en el que evaluó los nuevos hipoglucemiantes agonistas del receptor del GLP-1, SGLT-2 y DPP-4.²⁵ Incluyeron 236 ECAs (176.310 participantes, 310.166 participantes-año) donde 104 ECAs fueron puntuados de bajo riesgo de sesgo para todos los desenlaces en la mayoría de los dominios de la escala Cochrane de calidad de ECAs, aunque muchos estudios tenían un riesgo alto o dudoso de pérdida de seguimiento. El placebo fue el comparador en 213 ECAs (GLP-1: 65, SGLT-1: 65 y DPP-4: 83), mientras que 23 estudios tuvieron comparadores activos. Para GLP-1 se incluyeron 4 estudios con desenlaces cardiovasculares (n=33.457, 60% del total). Los participantes incluidos presentaban una media de evolución de su diabetes de 13 años, una concentración media de HbA1C de 8,2% y antecedentes de enfermedad cardiovascular en el 81% de los casos. En su gran mayoría los pacientes estaban recibiendo tratamiento con otros hipoglucemiantes (metformina [74%], sulfonilureas [41%], tiazolidinedionas [4%] o insulina [46%]). El grupo GLP-1 (exenatida, dulaglutida, semaglutida, liraglutida, lixisenatida, taspoglutida y albiglutida) mostró una mortalidad global de 4,4%, que fue menor que placebo (5,2%, con diferencia de riesgo absoluto -0,6% [IC 95%: -1,0 a -0,3]; HR: 0,88 [IC 95%: 0,81 a 0,94]). También fue menor respecto a DPP-4 (3,9% de mortalidad global para DPP-4, con diferencia de riesgo absoluto -0,5% [IC 95%: -0,9 a -0,2]; HR: 0,86 [IC 95%: 0,77 a 0,96]) y sin diferencias frente a SGLT-2. La mayor cantidad de evidencia para mortalidad global provino de la comparación de exenatida dosis diaria o liraglutida frente a placebo. Asimismo, el GLP-1 mostró menor riesgo de mortalidad cardiovascular que placebo (diferencia de riesgo absoluto -0,5% [IC 95%: -0,8 a -0,1]; HR: 0,85 [IC 95%: 0,77 a 0,94]) y que DPP-4 (diferencia de riesgo absoluto -0,5 [IC 95%: -0,8 a -0,1]; HR: 0,85 [IC 95%: 0,74 a 0,98]), y sin diferencias con SGLT-2. La mayor cantidad de evidencia para mortalidad cardiovascular provino de exenatida dosis semanal, liraglutida, lixisenatida y semaglutida frente a placebo. En los rankings de mortalidad global y cardiovascular, el grupo SGLT-2 estuvo primero, GLP-1 segundo, placebo tercero y DPP-4 cuarto. En el análisis de la mortalidad global según cada droga individual exenatida y liraglutida presentaron mayor riesgo que el SGLT-2 empaglifozina (HR: 1,26; IC 95%: 1,02 a 1,57 y HR: 1,25; IC 95%: 1,01 a 1,57) y menor riesgo que el control o el DPP-4 saxagliptina (HR: 0,86; IC 95%: 0,77 a 0,97, HR: 0,85; IC 95%: 0,75 a 0,98 y HR: 0,78; IC 95%: 0,66 a 0,94, HR: 0,78; IC 95%: 0,64 a 0,94 respectivamente). Lixisenatide y semaglutida presentaron mayor riesgo que el SGLT-2 empaglifozina (HR: 1,34; IC 95%: 1,04 a 1,73 y HR: 1,61; IC 95%: 1,29 a 2,02). SGLT-2 mostró menos riesgo de eventos adversos que GLP-1 (HR: 0,90; IC 95%: 0,86 a 0,94) y no tuvo diferencias con placebo y DPP-4. Con respecto a los eventos adversos serios, GLP-1 mostró mayor riesgo que SGLT-2 HR: 1,08 (IC 95%: 1,01 a 1,17) y tuvo un mayor riesgo de eventos adversos que llevaron al retiro del ensayo en comparación con los grupos control (HR, 2,00 [IC 95%: 1,70 a 2,37]), SGLT-2 (HR: 1,80 [IC 95%: 1,44 a 2,25]) y DPP-4 (HR: 1,93 [IC 95% 1,59 a 2,35])). No hubo diferencias en el riesgo de presentar pancreatitis y retinopatías con respecto a placebo. Los resultados fueron robustos a los múltiples análisis de sensibilidad.

Orme y cols. publicaron en 2017 una MA en red que comparó los tratamientos con agonistas del receptor del GLP-1 para el control glucémico en pacientes con DMT2.²⁶ Incluyeron 29 ECAs (18.543 participantes) donde siete estudios fueron cabeza a cabeza. Para el MA en red base se utilizaron 23

estudios que tenían un seguimiento de 6 meses, excluyendo del mismo a los estudios que tenían seguimientos más largos y no presentaban datos de HbA1c a los seis meses. La mayoría los pacientes se encontraban en tratamiento con otros hipoglucemiantes (metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas o insulina). Como resultado principal se evaluó la proporción de pacientes que lograron estar por debajo de 7% de concentración de HbA1c y el cambio de la concentración de HbA1c con respecto al estado base en el periodo de seguimiento. Los resultados, sin ajustar y ajustados respecto al estado basal, indicaron que todos GLP-1 (exenatida, liraglutida, albiglutida y dulaglutida) obtuvieron diferencias estadísticamente significativas menores en la concentración de HbA1c frente a placebo a los seis meses de seguimiento. La reducción del valor absoluto de HbA1c a los 6 meses fue de entre 0,5% y 1,4% con las diferentes drogas GLP-1. Exenatida a dosis diaria fue significativamente peor en disminuir la concentración de HbA1c frente a dulaglutida, exenatida dosis semanal y liraglutida, pero no a albiglutida. Las probabilidades de alcanzar el objetivo de <7% también fue mayor estadísticamente significativo para todos los GLP-1 en comparación con el placebo a los seis meses. Se estimó que la probabilidad de lograr estar por debajo del 7% de concentración de HbA1c a los seis meses de seguimiento en el grupo de GLP-1 es del 24 al 67% (NNT 1,9 a 2,8), siendo la exenatida dosis diaria inferior a las demás alternativas. Los resultados fueron robustos a la incorporación de los ensayos excluidos en el análisis de sensibilidad.

Diabetes mellitus tipo I.

Dos RS publicadas en el año 2016 evaluaron la eficacia del uso de exenatida y liraglutida para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1).^{27,28} En total se incluyeron 16 ensayos, con un total de cinco ECAs, el número de participantes osciló entre 8 y 100 pacientes y la duración de cada estudio, entre cuatro semanas y 18 meses. El tratamiento con exenatida y liraglutida se asoció con descenso en las concentraciones de HbA1c (diferencia media DM: 0,1 a 2,3%) y en el peso corporal (2,1 a 6,1kg) al compararlos con el uso de placebo, sitagliptina (DPP-4) o el inmunosupresor daclizumab.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías Médicas (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2017 hizo una revisión sobre las nuevas drogas (GLP-1, SGLT-2 y DPP-4) para el tratamiento de la DMT2 para segunda línea de tratamiento como adicional a la metformina.²⁹ Realizaron una RS y MA en el que incluyeron 166 ECAs. SGLT-2 fue el único grupo que mostró una disminución de la mortalidad en comparación en comparación con placebo (HR: 0,67; IC 95%: 0,47 - 0,95) y DPP-4 (HR: 0,66; IC 95%: 0,45 - 0,99) y no hubo diferencias con GLP-1 (dulaglutida, exenatida, liraglutida y albiglutida), tiazolidinedionas y DPP-4. CADTH en 2017 publicó una revisión de drogas comunes donde evalúa el lixisenatida en combinación con metformina y/o sulfonilureas, pioglitazona e insulina basal en pacientes con DMT2 sin adecuado control glucémico.³⁰ Se incluyeron tres ECAs y un ensayo (N=1699). Se concluyó que la lixisenatida en combinación con la medicación mencionada por 24 semanas, está asociada a una reducción significativa de la concentración absoluta de HbA1c comparado con placebo.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en 2015 una revisión que evaluó dulaglutida semanal en pacientes con DMT2.³¹ Concluyó que dulaglutida, cuando se agregó a metformina, fue estadísticamente superior a exenatida dos veces al día (ambos en combinación con pioglitazona), estadísticamente superior a sitagliptina (DPP-4) y estadísticamente no inferior a liraglutida para reducir los niveles de HbA1c en personas con DMT2. NICE en 2013 publicó una revisión que evaluó lixisenatida en pacientes con DMT2.³² Concluyó que lixisenatida es más efectiva que placebo para la

reducción de la HbA1c en pacientes con DMT2 que están recibiendo hipoglucemiantes orales o insulina basal.

5.3 Costos de la tecnología

En Argentina, con precio de venta al público, el costo mensual del tratamiento a dosis máximas con exenatida es de ARS 10.332 (USD 274,8 dólares estadounidenses septiembre/2018), con liraglutida es de ARS 10.382 (USD 276,1 dólares estadounidenses septiembre/2018) y con dulaglutida es de ARS 7781,6 (USD 207,1 dólares estadounidenses septiembre/2018).³³⁻³⁶ No se halló precio de venta al público para exenatida liberación prolongada y lixisenatida, aprobado para su comercialización en Argentina.

El costo mensual de los comparadores es variable según las drogas, marcas y dosis. Algunos valores del costo mensual, según el precio de venta al público, dosis máxima y marca comercial de menor valor, son: canagliflozina (SGLT-2) ARS 1.670, dapagliflozina (SGLT-2) ARS 1.941, empagliflozina (SGLT-2) ARS 2.583, sitagliptina (DPP-4) ARS 1.995, vildagliptina (DPP-4) ARS 1.230; pioglitazona (tiazolidindiona) ARS 515; gliclazida (sulfonilurea) ARS 872; glibenclamida (sulfonilurea) ARS 213.

CADTH publicó en 2017 una revisión sobre las nuevas drogas (GLP-1, SGLT-2 y DPP-4) para el tratamiento de la DMT2 para segunda línea de tratamiento como adicional a la metformina.²⁹ En la evaluación económica encontraron que las sulfonilureas fueron la opción más costo-efectiva, con un índice de costo-efectividad incremental (ICER) de CAD 38.643 (dólares canadienses) equivalente a ARS 1.085.868,3 (pesos argentinos septiembre/18) por año de vida ajustado por calidad (AVAC). Para SGLT-2 el ICER fue de CAD 100.459) y para GLP-1 de CAD 119.997 (ARS 2.822.897,9 y 3.371.915,7 pesos argentino septiembre/18 respectivamente), con índices que no son considerados costo-efectivos al umbral habitual para ese país. El DPP-4 y la insulina fueron dominadas (menos efectivas y más costosas). CADTH publicó en 2017 una evaluación económica para lixisenatida frente a insulina prandial en pacientes con DMT2 sin adecuado control glucémico con insulina sola y/o metformina o sulfonilureas.³⁷ Lixisenatida resultó la opción dominadora frente a insulina prandial, con un ICER ajustado por AVAC de CAD 63.818 equivalente a ARS 1.793.285,8 pesos argentinos Septiembre/2018.³⁶

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En Argentina el Plan Médico Obligatorio y el Sistema Único de Reintegro, como el Programa Nacional de Prevención y Control de Personas con Diabetes Mellitus, no dan cobertura a los análogos de GLP-1 en las indicaciones evaluadas.³⁸⁻⁴⁰ La mayoría de las políticas de cobertura de los países de Latinoamérica no cubren los análogos de GLP-1 en las indicaciones evaluadas, a excepción de México que cubre exenatida, liraglutida y lixisenatida en pacientes con DMT2 no controlados de manera adecuada con hipoglucemiantes orales (metformina, sulfonilurea o ambos) e/o insulina basal (sola, en combinación con metformina o con una sulfonilurea) pero los contraindica en DMT1.⁴¹⁻⁶⁶ La mayoría de los países de altos ingresos identificados dan cobertura a algunos de los análogos del GLP-1 en pacientes con DMT2 en combinación con otros hipoglucemiantes orales.^{31,67-93} En el caso que expresen no cubrirlo, los países se limitaron a cubrir sólo un análogo o expresaron que el beneficio clínico es insuficiente o la recomendación proviene de evaluaciones antiguas.

Las guías de práctica clínica relevadas recomiendan los análogos de GLP-1, en doble o tripe terapia combinados con hipoglucemiantes orales e/o insulina basal, en pacientes con DMT2 solo si el objetivo terapéutico con otros hipoglucemiantes orales o tienen contraindicación para recibirlo y si la pérdida

de peso es una prioridad o el medicamento es asequible.^{1,3,94,95} La guía la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la intensificación del tratamiento contra la diabetes que están dirigidas a poblaciones de escasos recursos y desfavorecidas en países con mayores ingresos no menciona los análogos de GLP-1 debido a que considera poco probable que en estos estén disponibles.⁹⁶

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución			Pacientes DMT2 que no alcanzan objetivo terapéutico con otros hipoglucemiantes orales o tienen contraindicación						DMT1
			Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida	GLP-1
Políticas de Cobertura	ARGENTINA								
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{38,39}	Argentina	2004/2016	NM*/NM*	NM*/NM*	NM*/NM*	NM*/NM*	NM*/NM*	NM*/NM*
	Resolución 1156 ⁴⁰	Argentina	2014	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA								
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ⁴¹⁻⁴⁶	Brasil	2016	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴⁷⁻⁵²	Brasil	2018	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ⁵³	Chile	2016	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*
	POS (#) ⁵⁴⁻⁵⁹	Colombia	2018	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ⁶⁰	México	2017	Si	Si	Si	NM*	NM*	No
	Fondo Nacional de Recursos (#) ⁶¹⁻⁶⁶	Uruguay	2018	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES								
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁶⁷⁻⁷²	Alemania	2015	Si	NM (en revisión)	NM	Sí	Si	No
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁷³⁻⁷⁸	Australia	2018	Si	No	No	NM*	Si	NM*
	Provincial Funding Summary ⁷⁹	Canadá	2011	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁸⁰⁻⁸⁵	Canadá	2017	No	Si	No	NM	Si	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ⁸⁶⁻⁹¹	Francia	2016	Si	No	NM	NM	No	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁹²	EE.UU.	2018	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	Aetna ⁹⁷	EE.UU.	2018	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	Anthem ⁹⁸	EE.UU.	2018	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	Cigna ⁹⁹	EE.UU.	2018	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{31,93}	Reino Unido	2017	Si	Si	Si	No	NM	NM
Guías de Práctica	Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁹⁶	Internacional	2018	NM	NM	NM	NM	NM	NM
	Asociación Americana de Diabetes (ADA) ³	EE.UU.	2018	Si	Si	Si	NM	NM	NM
	Federación Internacional de la Diabetes ⁹⁴	Internacional	2017	Si	Si	Si	Si	Si	NM
	Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) ⁹⁵	Argentina	2016	Si	Si	Si	NM	NM	NM
	Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) ¹	Latinoamérica	2013	Si	Si	Si	NM	NM	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Diabetes, Sociedad Argentina de Medicina Interna General, Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires y a la Federación Argentina de Diabetes. Ah participado en el Proceso de Consulta Pública Novo Nordisk.

Informe de Respuesta Rápida

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 en diabetes mellitus

Actualización del documento N°561

Fecha de realización: Febrero 2019

ISSN 1668-2793

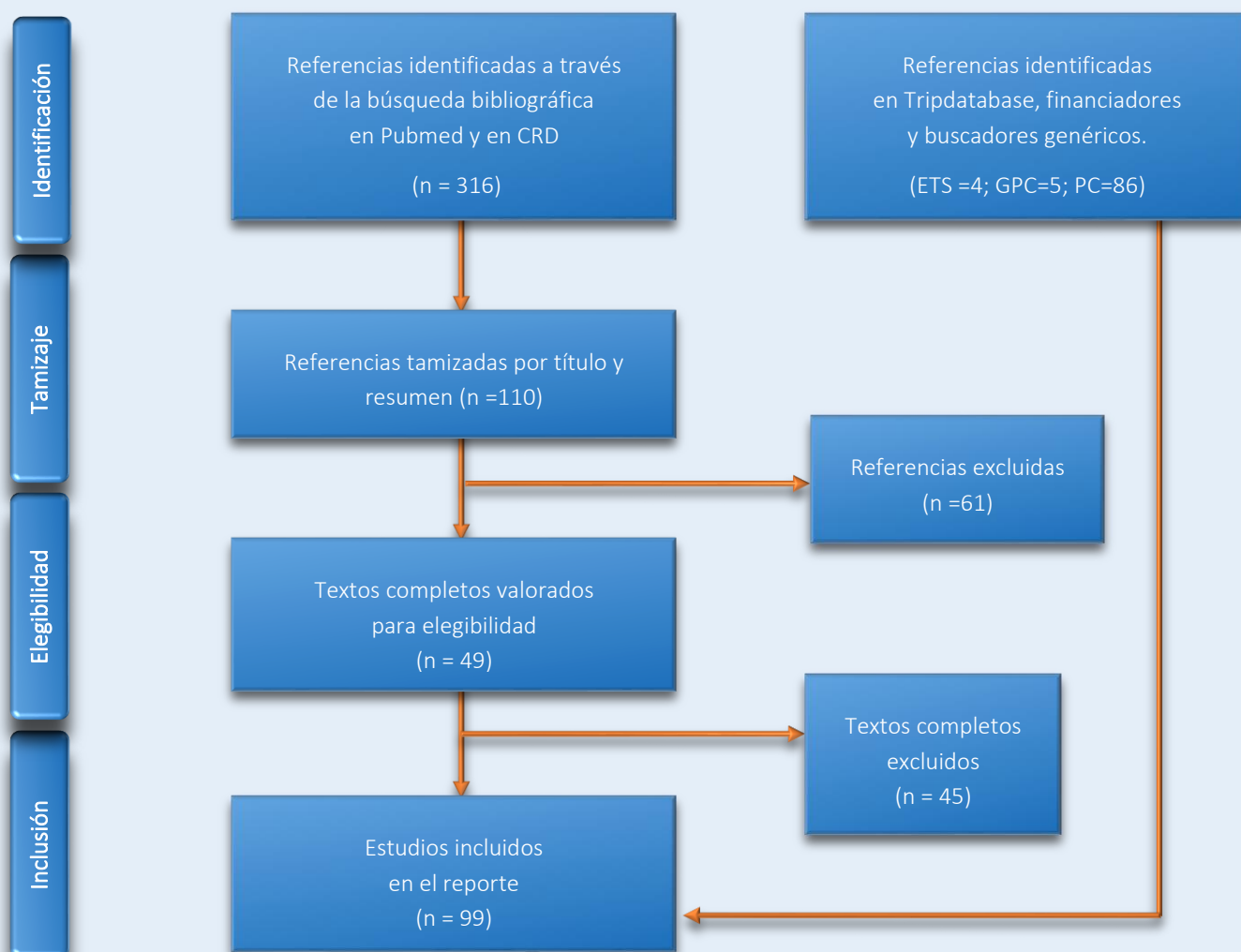
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 7 de Septiembre 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabet*[tiab] OR Diabetic*[tiab]) AND (Glucagon-Like Peptide 1[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide 1"[tiab] OR GLP1R Receptor*[tiab] OR GLP-1 Receptor*[tiab] OR GLP-1R[tiab] OR GLP1R Protein*[tiab] OR Liraglutide[Mesh] OR Liraglutide[tiab] OR Victoza[tiab] OR Saxenda[tiab] OR Exenatide[Supplementary Concept] OR Exenatide[tiab] OR Bydureon[tiab] OR Byetta[tiab] OR Exendin[tiab] OR Lixisenatide[tiab] OR Lyxumia[tiab] OR Adlyxin[tiab] OR rGLP-1 protein[Supplementary Concept] OR rGLP-1 protein[tiab] OR Albiglutide[tiab] OR Tanzeum[tiab] OR Eperzan[tiab] OR Dulaglutide[Supplementary Concept] OR Dulaglutide[tiab] OR Trulicity[tiab] OR Semaglutide[Supplementary Concept] OR Semaglutide[tiab] OR Ozempic[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]) OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab])) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



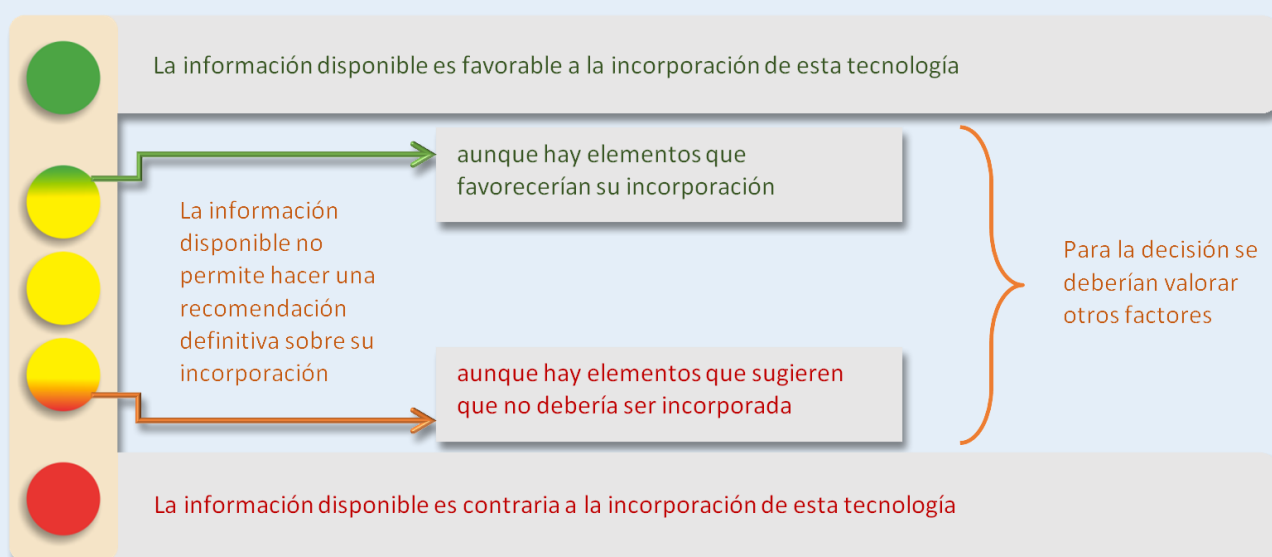
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida ($RR \leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida ($RR \leq 0,75$)
Considerable	▪ Sobrevida ($RR > 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida ($RR > 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios ($RR \leq 0,80$)
Menor	▪ Sobrevida ($RR > 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida ($RR > 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios ($RR > 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ^ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ^ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 en diabetes mellitus tipo 2

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

- Pacientes que pueden tomar a metformina: En terapia triple con metformina y otro hipoglucemiante oral (sulfonilureas y tiazolidinedionas) cuando no se han alcanzado un control glucémico adecuado con dieta, ejercicio y con el uso metformina en terapia triple con hipoglucemiantes orales (sulfonilureas, tiazolidinedionas, DPP-4, SGLT-2) e/o insulina basal.
- Pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina: En terapia doble con el hipoglucemiante oral tolerado cuando no se han alcanzado un control glucémico adecuado con dieta, ejercicio y con terapia doble basada en hipoglucemiantes orales (sulfonilureas, tiazolidinedionas, DPP-4, SGLT-2) e/o insulina basal.
- En combinación con insulina basal cuando no se han alcanzado un control glucémico adecuado con dieta, ejercicio y con el uso de insulina basal, metformina y/u otro hipoglucemiante oral (sulfonilureas, tiazolidinedionas, DPP-4, SGLT-2).



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Todos los análogos del receptor de GLP-1 se administran por vía subcutánea. La exenatida de liberación inmediata tiene una dosis inicial de 5mcg dos veces al día por un mes, pudiéndose incrementar a 10mcg dos veces al día. La presentación de liberación retardada tiene una dosis de 2mcg semanal. Lixisenatida se administra 10mcg una vez al día, luego de dos semanas se puede incrementar a 20mcg por día. Liraglutida tiene una dosis de inicio de 0,6mg una vez al día, pudiendo llegar a la dosis máxima de 1,8mg una vez al día. Albiglutida se administra 30mg una vez por semana, pudiendo llegar a 50mg por semana. Dulaglutida se administra 0,75mg una vez por semana, pudiendo llegar hasta 1,5mg una vez a la semana. Semaglutida se administra 0,25mg una vez por semana por cuatro semanas, pudiendo llegar a 1mg una vez por semana.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Solicitud por parte de un médico especialista en diabetes. Certificación de diagnóstico de diabetes mellitus, fotocopia de historia clínica (donde figure edad, IMC, antecedentes cardiovasculares y otras comorbilidades, tratamientos previos y actuales para diabetes, medicación habitual, etc.), glucemia en ayunas, HbA1c y clearance de creatinina. Se requerirá que el paciente no tenga historia de hipersensibilidad al medicamento, historia personal o familiar de carcinoma tiroideo medular y de neoplasia múltiple endocrina tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina Basada en la Evidencia. 2013; https://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013. Accessed September 2018.
2. Tercera encuesta nacional de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 2013; http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf. Accessed September 2018.
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. Jan 2018;36(1):14-37.
4. Dungan K, DeSantis A. UpToDate. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 2018; www.uptodate.com. Accessed September 2018.
5. IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Exenatide. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. 2018; <https://www.micromedexsolutions.com/> Accessed September 2018.
6. U.S Food & Drug Administration (FDA). Exenatide (Byetta). 2005; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021773_ByettaTOC.cfm. Accessed September 2018.
7. U.S Food & Drug Administration (FDA). Lixisenatida (Adlyxin). 2016; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208471Orig1s000TOC.cfm. Accessed September 2018.
8. U.S Food & Drug Administration (FDA). Liraglutida (Victoza). 2010; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022341s000TOC.cfm. Accessed September 2018.
9. U.S Food & Drug Administration (FDA). Albiglutida (Tanzeum). 2014; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125431Orig1s000TOC.cfm. Accessed September 2018.
10. U.S Food & Drug Administration (FDA). Dulaglutida (Trulicity). 2014; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000TOC.cfm. Accessed September 2018.
11. U.S Food & Drug Administration (FDA). Semaglutida (Ozempic). 2017; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000TOC.cfm. Accessed September 2018.
12. European Medicines Agency (EMA). Exenatida (Byetta). 2006; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000698/human_med_000682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed September 2018.
13. European Medicines Agency (EMA). Lixisenatida (Lyxumia). 2013; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002445/human_med_001615.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed September 2018.
14. European Medicines Agency (EMA). Liraglutida (Victoza). 2009; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001026/human_med_001137.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed September 2018.
15. European Medicines Agency (EMA). Albiglutida (Eperzan). 2014; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002735/human_med_001735.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed September 2018.
16. European Medicines Agency (EMA). Dulaglutida (Trulicity). 2014; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002825/human_med_001821.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed September 2018.
17. European Medicines Agency (EMA). Semaglutida (Ozempic). 2018; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004174/human_med_002211.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed September 2018.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Exenatida (Byetta). Disposición 3117/11. 2011; http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/Dispo_3117-11.pdf. Accessed September 2018.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Lixisenatida (Lyxumia). Disposición 3801/14. 2014; http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2014/Dispo_3801-14.pdf. Accessed September 2018.
20. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Liraglutida (Victoza). Disposición 6430/11. 2011; http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Septiembre_2011/Dispo_6430-11.pdf. Accessed September 2018.

21. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Albiglutida. 2018; <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=albiglutida>. Accessed September 2018.
22. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Dulaglutida. 2018; <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=dulaglutida>. Accessed September 2018.
23. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Semaglutida. 2018; <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=semaglutida>. Accessed September 2018.
24. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Exenatida (Bydureon). Disposición 4172/12. 2012; http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2012/Dispo_4172-12.pdf. Accessed September 2018.
25. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. Apr 17 2018;319(15):1580-1591.
26. Orme ME, Nguyen H, Lu JY, Thomas SA. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:111-122.
27. Harris KB, Boland CL. Adjunctive Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy*. Aug 2 2016.
28. Janzen KM, Steuber TD, Nisly SA. GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus. *The Annals of pharmacotherapy*. Aug 2016;50(8):656-665.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy – Science Report. Ottawa2017; https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf. Accessed August, 2018.
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Review Report for Adlyxine. 2017; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0520_Adlyxine_CL_Report.pdf. Accessed September 2018.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: dulaglutide. 2015; <https://www.nice.org.uk/advice/esnm59/chapter/Key-points-from-the-evidence>. Accessed September 2018.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: lixisenatide. 2013; <https://www.nice.org.uk/advice/esnm26>. Accessed September 2018.
33. Kairos web. Exenatida. 2018; <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-byetta-18175>. Accessed September 2018.
34. Kairos web. Liraglutida. 2018; <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-victoza-21533>. Accessed September 2018.
35. Kairos web. Duraglutida. 2018; <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-trulicity-27242>. Accessed September 2018.
36. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. 2018; <http://www.bna.com.ar/Personas>. Accessed September 2018.
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Review Report. 2017; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0520_Adlyxine_PE_Report.pdf. Accessed September 2018.
38. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. 2004; <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Accessed September 2018.
39. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV. 2016; <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/20161028>. Accessed September 2018.
40. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 1156/2014. 2014; http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000540cnt-2014-08_Resolucion1156-2014-Diabetes.pdf. Accessed September 2018.
41. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Exenatida. 2016; http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Exenatida_D2_10out2016.pdf. Accessed September 2018.

42. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Lixisenatida. 2016; http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Lixisenatida_D2_10out2016.pdf. Accessed September 2018.
43. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Liraglutida. 2016; http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Liraglutida_D2_22jul2016.pdf. Accessed September 2018.
44. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Albiglutida. 2018; <http://conitec.gov.br/busca?searchword=ALBIGLUTIDA&ordering=newest&searchphrase=all&limit=20>. Accessed September 2018.
45. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Dulaglutida. 2018; <http://conitec.gov.br/busca?searchword=dulaglutida&ordering=newest&searchphrase=all>. Accessed September 2018.
46. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Semaglutida. 2018; <http://conitec.gov.br/busca?searchword=semaglutida&ordering=newest&searchphrase=all>. Accessed September 2018.
47. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Exenatida. 2018; <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=exenatida&Search=>. Accessed September 2018.
48. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Lixisenatida. 2018; <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=lixisenatida&Search=>. Accessed September 2018.
49. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Liraglutida. 2018; <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=liraglutida&Search=>. Accessed September 2018.
50. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Abiglutida. 2018; <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=liraglutida&Search=>. Accessed September 2018.
51. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dulaglutida. 2018; <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=dulaglutida&Search=>. Accessed September 2018.
52. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Semaglutida. 2018; <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=semaglutida&Search=>. Accessed September 2018.
53. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Anexo Decreto. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. 2016; http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf. Accessed September 2018.
54. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Exenatida. 2018; <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=exenatida&scope=Todos>. Accessed September 2018.
55. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Lixisenatida. 2018; <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=&k=lixisenatida>. Accessed September 2018.
56. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Liraglutida. 2018; <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=liraglutida&scope=Todos>. Accessed September 2018.
57. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Albiglutida. 2018; <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=albiglutida&scope=Todos>. Accessed September 2018.
58. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Dulaglutida. 2018; <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=dulaglutida&scope=Todos>. Accessed September 2018.
59. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Semaglutida. 2018; <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=semaglutida&scope=Todos>. Accessed September 2018.
60. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. 2017; http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf. Accessed September 2018.
61. Fondo Nacional de Recursos. Exenatida. 2018; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/exenatida>. Accessed September 2018.

62. Fondo Nacional de Recursos. Lixisenatida. 2018; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/lixisenatida>. Accessed September 2018.
63. Fondo Nacional de Recursos. Liraglutida. 2018; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/liraglutida>. Accessed September 2018.
64. Fondo Nacional de Recursos. Albiglutida. 2018; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/albiglutida>. Accessed September 2018.
65. Fondo Nacional de Recursos. Dulaglutida. 2018; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/dulaglutida>. Accessed September 2018.
66. Fondo Nacional de Recursos. Semaglutida. 2018; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/semaglutida>. Accessed September 2018.
67. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Exenatida. 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/>. Accessed September 2018.
68. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Lixisenatida. 2018; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3226/>. Accessed September 2018.
69. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Liraglutida. 2018; <https://www.g-ba.de/institution/sys/suche/?suchbegriff=liraglutid&kategorie=alle&sortierung=relevanz>. Accessed September 2018.
70. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Albiglutida. 2015; https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-140/2015-03-19_Geltende-Fassung_Albiglutid_D-132.pdf. Accessed September 2018.
71. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Dulaglutida. 2015; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf. Accessed September 2018.
72. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Semaglutida. 2018; <https://www.g-ba.de/institution/sys/suche/?suchbegriff=semaglutid&seite=2>. Accessed September 2018.
73. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Exenatida. 2015; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/exenatide-psd-march-2015.pdf>. Accessed September 2018.
74. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Lixisenatida. 2014; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lixisenatide-with-insulin-psd-07-2014.pdf>. Accessed September 2018.
75. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Liraglutide. 2018; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/liraglutide-psd-march-2018.pdf>. Accessed September 2018.
76. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Albiglutida. 2018; <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed September 2018.
77. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Dulaglutida. 2017; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/dulaglutide-psd-november-2017.pdf>. Accessed September 2018.
78. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Semaglutida. 2018; <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed September 2018.
79. Provincial Funding Summary. Canada. . 2011; <https://cadth.ca/pcodr/provincial-funding-summary-ijodr>. Accessed September 2018.
80. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Exenatida 2012; https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Byetta_July-23-12.pdf. Accessed September 2018.
81. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lixisenatide. 2017; https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0520_Adlyxine_complete_Nov-23-17.pdf. Accessed September 2018.
82. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Liraglutida. 2016; <https://cadth.ca/liraglutide-8>. Accessed September 2018.
83. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Albiglutida. 2018; <https://cadth.ca/search?keywords=albiglutide>. Accessed September 2018.

84. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dulaglutida. 2016; <https://cadth.ca/dulaglutide>. Accessed September 2018.
85. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Semaglutida. 2018; <https://cadth.ca/search?keywords=semaglutide>. Accessed September 2018.
86. Haute Autorité de Santé (HAS). Exenatida. 2009; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/byetta_ct_4012.pdf. Accessed September 2018.
87. Haute Autorité de Santé (HAS). Lixisenatide. 2016; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/lyxumia_summary_ct14931.pdf. Accessed September 2018.
88. Haute Autorité de Santé (HAS). Liraglutida. 2018; https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=liraglutide&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858. Accessed September 2018.
89. Haute Autorité de Santé (HAS). Albiglutida. 2018; https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=albiglutide&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858. Accessed September 2018.
90. Haute Autorité de Santé (HAS). Dulaglutida. 2015; https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2036398/en/trulicity-dulaglutide-antidiabetic. Accessed September 2018.
91. Haute Autorité de Santé (HAS). Semaglutida. 2018; https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=semaglutide&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858. Accessed September 2018.
92. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). 2018; <https://www.cms.gov/Outreach-and-Education/Medicare-Learning-Network-MLN/MLNMattersArticles/downloads/SE0738.pdf>. Accessed September 2018.
93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#footnote_8. Accessed September 2018.
94. International Diabetes Federation (IDF). Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. 2017; <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>. Accessed September 2018.
95. Faingold MC, Commendatore V, González C ea. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD)*. 2016;50(2):64-90.
96. Roglic G, Norris SL. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: Synopsis of the world health organization guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in nonpregnant adults with diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 2018.
97. Aetna. Analogos de GLP-1 2018; <https://www.aetna.com/search-results.html?query=glp-1+diabetes>. Accessed September 2018.
98. Anthem. Análogos de GLP-1. 2018; <https://www.anthem.com/search/?q=exenatide>. Accessed September 2018.
99. Cigna. GLP-1. 2018; https://www.cigna.com/medicare-2018/search.page?query=glp-1&tab=CIGNADOTCOM_WEBSITE_MEDICARE&search-module-submit=&lastSearch=glp-1. Accessed September 2018.