

Trabajo de Investigación

Medwave, Año XII, No. 2, Febrero 2012. Open Access, Creative Commons.

Evaluación económica del tratamiento de diabetes tipo 2 con saxagliptina en Colombia

Autores: Jorge F. Elgart⁽¹⁾, Lorena Gonzalez⁽¹⁾, Joaquin E. Caporale⁽¹⁾, Juan E. Valencia⁽²⁾, Juan J. Gagliardino⁽¹⁾

Filiación: ⁽¹⁾CENEXA. Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

⁽²⁾Bristol Myers-Squibb de Colombia, Cali, Colombia

Correspondencia: jelgart@cenexa.org

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2012.02.5306>

Ficha del Artículo

Citación: Elgart JF, Gonzalez L, Caporale JE, Valencia JE, Gagliardino JJ. Evaluación económica del tratamiento de diabetes tipo 2 con saxagliptina en Colombia. *Medwave* 2012 Feb;12(2) doi: 10.5867/medwave.2012.02.5306

Fecha de envío: 22/11/2011

Fecha de aceptación: 11/1/2012

Fecha de publicación: 1/2/2012

Origen: no solicitado, ingresado por FTS

Tipo de revisión: con revisión externa por 3 revisores, a doble ciego

Resumen

Objetivo: Determinar la relación costo efectividad incremental del agregado de saxagliptina o sulfonilureas en Colombia a personas con DMT2 que no logran alcanzar metas glucémicas con metformina, durante un período máximo de 20 años. **Metodología:** Se realizó un estudio de costo efectividad, utilizando un modelo de simulación de eventos discretos con incremento de tiempo fijo (Diabetes Cardiff Model). Las características de la cohorte de pacientes y el perfil de eficacia para cada tratamiento se obtuvieron de la literatura. El costo de los medicamentos se obtuvo de SISMED y Farmaprecios. Los costos de los eventos macro y microvasculares se basaron en el POS, Manual Tarifario SOAT y consulta con experto local. La tasa de descuento en costos y beneficios fue 3,5%. **Resultados:** En el grupo tratado con saxagliptina registramos menos eventos fatales y no fatales y menos episodios de hipoglucemia. En ambas estrategias los mayores costos correspondieron a los medicamentos, seguidos por los asociados al tratamiento del infarto de miocardio. El costo incremental de la terapia con saxagliptina fue de US\$ 555.552 a 20 años. El tratamiento con saxagliptina redundó en un mayor número de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) y Años de Vida Ganados (AVG), respecto al obtenido con sulfonilureas. El costo por AVAC fue de US\$ 2.190. Los resultados de costo efectividad fueron robustos al análisis de sensibilidad. **Conclusión:** El agregado de saxagliptina a pacientes que no logran un control glucémico adecuado con metformina, es muy costo efectiva comparada con el agregado de sulfonilureas.

Abstract

Objective: To determine in Colombia, the cost effectiveness ratio of the saxagliptin or sulphonylureas addition to patients with T2DM who fail to achieve glycemic goals with metformin, for a maximum period of 20 years. **Methods:** We performed a cost effectiveness analysis, using a discrete event simulation model with fixed time step (Cardiff Diabetes Model). The characteristics of the cohort of patients and efficacy profile for each treatment were obtained from the literature. The cost of medication was obtained from SISMED and Farmaprecios. The costs of macro and microvascular events were based on POS tariffs, SOAT Manual and consultation with local expert. The discount rate on costs and benefits was 3.5%. **Results:** The group treated with saxagliptin had fewer fatal and nonfatal events and fewer episodes of hypoglycemia than the one with sulphonylureas. In both strategies the higher cost corresponds to the drugs, followed by those associated with the treatment of myocardial infarction. The incremental cost of saxagliptin therapy was US\$ 555.552 to 20 years. Saxagliptin treatment resulted in a greater number of quality-adjusted life year (QALYs) and life-years gained (LYG) than that obtained with sulphonylureas. The cost per QALY was US\$ 2,190. Cost-effectiveness results were robust to sensitivity analysis. **Conclusion:** Addition of saxagliptin to

patients who do not achieve adequate glycemic control with metformin, is highly cost-effective compared with the addition of sulphonylureas.

Palabras clave: tratamiento de la diabetes tipo 2, inhibidores DPP-4, saxagliptina, farmacoeconomía, análisis costo efectividad, Latinoamérica, Colombia, Type 2 Diabetes treatment, DPP-4 inhibitors, Saxagliptin, Pharmacoeconomics, Cost effectiveness analysis, Latin America

Abreviaturas: ACV: Accidente Cerebrovascular
AVAC: Años de Vida Ajustado por Calidad
AVG: Años de Vida Ganados
DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2
FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular
HbA1C: hemoglobina glicosilada fracción C
ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

Introducción y objetivos

La diabetes es una enfermedad crónica de alta prevalencia, asociada a múltiples complicaciones que disminuyen la calidad y la expectativa de vida^{1,2,3}. Se estima que en Latinoamérica el número de personas con diabetes aumentará un 67% en el período 2010-2030³. Colombia es el tercer país en tamaño de población de Latinoamérica con aproximadamente 48 millones de habitantes. Su prevalencia de diabetes tipo 2 (DMT2) oscila entre el 4 y el 8%, en función del rango de edad de la población estudiada^{4,5} y se estima que en los próximos 20 años la población adulta con diabetes se incrementará un 76%³.

El constante aumento de la prevalencia y la complejidad en el cuidado de los pacientes diabéticos genera un costo significativo en los sistemas de salud^{6,7}, el cual demanda entre el 2,5 y el 15% de sus presupuestos^{1,8,9,10}.

La evidencia científica indica que el tratamiento adecuado de las personas con diabetes, mediante un control apropiado de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular asociados, disminuyen el desarrollo y progresión de las complicaciones y el riesgo de enfermedades asociadas; disminuyendo así la carga económica de la enfermedad para la sociedad^{11,12,13,14,15,16,17}. En este sentido, las guías recomiendan el tratamiento escalonado, comenzando con la modificación del estilo de vida, seguido por la adición de uno o más fármacos antidiabéticos orales y, por último, la administración de insulina^{18,19}. La monoterapia con metformina se recomienda como tratamiento farmacológico de primera línea^{19,20}. Si con dicho fármaco no se logran las metas glucémicas recomendadas por las guías internacionales, se agregan paulatinamente a la metformina diferentes drogas^{19,21,22}. En Colombia está disponible una amplia gama de drogas que van desde los antidiabéticos orales clásicos como las sulfonilureas, hasta los más recientemente introducidos (tiazolidinedionas, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y agonistas del receptor de GLP-1).

La saxagliptina es un inhibidor DPP-4 aprobado para el tratamiento de la DMT2, que ofrece efectos hipoglucemiantes similares a los de las sulfonilureas, pero está asociada a menor número de efectos adversos. Comparada con las sulfonilureas, la saxagliptina genera un menor riesgo de hipoglucemias²³. Frente a estas ventajas, los nuevos agentes como la saxagliptina se asocian a mayores costos. En consecuencia, es pertinente realizar una evaluación económica de las nuevas estrategias terapéuticas, mediante un análisis de costo efectividad, que ofrezca información relevante para los tomadores de decisión del sistema de salud. Varios autores han estudiado la relación de costo efectividad de la adición de un inhibidor DPP-4 en el tratamiento de la DMT2^{24,25}. Sin embargo, estas evaluaciones presentan limitación a la hora de transferir sus resultados a otros países o regiones ya que existen variables que necesariamente deben ajustarse al contexto local²⁶.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es evaluar en Colombia, la relación de costo efectividad incremental de agregar saxagliptina o sulfonilureas a la terapia con metformina, en pacientes que no logran alcanzar un control glucémico adecuado con esta última desde la perspectiva del financiador y con un horizonte temporal de 20 años.

Métodos

La toma de decisiones en medicina se basa principalmente en estudios clínicos, preferentemente ensayos clínicos aleatorios controlados. A pesar de que la evidencia obtenida de dicha investigación es muy valiosa para guiar decisiones terapéuticas, esta fuente de información deja aspectos importantes del mundo real sin resolver. Además, los ensayos clínicos rara vez registran resultados a largo plazo (>5-10 años) y las correspondientes consecuencias económicas. En consecuencia, los tomadores de decisiones recurren cada vez más a los modelos de simulación para obtener respuestas a las preguntas que no han sido -o no serán- contestadas por los ensayos clínicos. Un modelo de simulación es en esencia una serie de ecuaciones matemáticas combinadas en un marco estructurado, que permite la proyección de datos de ensayos clínicos de corto plazo y sus costos en el

largo plazo. Por ese motivo aparecen como una herramienta valiosa para la toma de decisiones por los administradores de salud²⁷. Para alcanzar el objetivo previsto en este trabajo, utilizamos un modelo de simulación (*Cardiff Diabetes Model*) especialmente diseñado para evaluar el impacto de nuevas opciones terapéuticas de la DMT2^{28,29}.

1. Estructura del modelo y resultados

El *Cardiff Diabetes Model* es un modelo de simulación estocástica de eventos discretos con incremento de tiempo fijo. El detalle de sus características ha sido descrito previamente^{28,29,30}. Este modelo brinda un marco informático válido que permite comprender la relación entre las características de una población y los posibles resultados en términos de costo efectividad del empleo de saxagliptina. El mismo permite determinar la relación de costo efectividad de la adición de saxagliptina (grupo de "tratamiento") o de sulfonilureas (grupo de "control"), en una cohorte de pacientes con DMT2 que no ha alcanzado un adecuado control glucémico con monoterapia de metformina.

El modelo utiliza datos del *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS 68³¹ para simular la progresión de la enfermedad y obtener una estimación de las consecuencias económicas a largo plazo y de la repercusión sobre la salud, del tratamiento de personas con DMT2. En función de la metodología empleada y los resultados del UKPDS 68³¹, este modelo considera siete ecuaciones de riesgo para predecir las complicaciones micro y macrovasculares relacionadas con la diabetes (enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, amputación, insuficiencia renal, ceguera).

El modelo se aplica en dos escenarios: uno para el grupo control y otro para el grupo de tratamiento. La simulación de cada escenario se inicia generando una cohorte de pacientes con el perfil indicado de características demográficas y de riesgo promedio. El perfil de factores de riesgo refleja los efectos predefinidos del tratamiento sobre el IMC, el colesterol total, el colesterol-HDL, la presión arterial sistólica (PAS) y el nivel de HbA_{1c} de la cohorte. Las personas simuladas avanzan en el modelo con la adición de períodos anuales. Para cada período de tiempo se actualiza el cambio en las utilidades y los costos relacionados con la salud. Los eventos fatales y no fatales son asignados aleatoriamente al comienzo de cada período. Cuando se asigna un evento fatal a un paciente, finaliza la simulación para dicho paciente; se registran los costos, años de vida y AVAC, y el modelo continúa con el siguiente individuo. Cuando se asume que un sujeto no ha fallecido durante un año específico, se actualiza la condición de la enfermedad de los sujetos simulados y se aplica cualquier cambio adecuado de las utilidades relacionadas con la salud, junto con cualquier costo asociado a las complicaciones, el tratamiento y las medidas de mantenimiento. El reloj de control de la simulación avanza hasta alcanzar el horizonte temporal prefijado (20 años). Una vez que todos los pacientes de la cohorte han avanzado en el modelo, finaliza la simulación

y se recolectan los datos estadísticos. El modelo se ejecuta 1.000 veces en total, y los resultados se promedian para brindar predicciones más estables.

2. Características demográficas y estrategia de tratamiento

Los datos demográficos de la cohorte incluyen: edad, proporción de mujeres, duración de la diabetes, estatura, proporción de sujetos afrocaribeños, proporción de fumadores y presencia de otros antecedentes clínicos. Los valores para las distintas variables del modelo han sido obtenidos de datos publicados^{4,5,32,33,34,35,36,37} y opinión de expertos. En la Tabla I se consignan los valores ingresados en el modelo en cada categoría.

Todos los pacientes están bajo tratamiento con metformina como agente único y se indica el cambio de tratamiento agregando saxagliptina o sulfonilureas a dicha terapia; cuando un paciente supera el umbral requerido para indicar un nuevo cambio en el tratamiento (HbA_{1c} ≥ 7,5%), se progresa al tratamiento con insulina basal. En caso de un segundo fracaso del tratamiento (es decir, HbA_{1c} > 8,5%), el paciente progresa al tratamiento con insulino terapia intensificada (Figura 1).

3. Eficacia del tratamiento y efectos adversos

El modelo utiliza un perfil de eficacia definido para cada tratamiento (Tabla II), representado por el impacto sobre la HbA_{1c} y sobre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (PAS, colesterol total, colesterol-HDL y peso) asociados. En dicho perfil de eficacia también se incluyen los Eventos Adversos (EA) asociados a cada tratamiento y la probabilidad de su interrupción. Los valores por defecto para cada uno de los tratamientos considerados tomaron como referencia un modelo de costo efectividad basado en la utilización de sitagliptina^{25,37}. Se asumió igual eficacia para saxagliptina y sitagliptina³⁸.

Respecto al efecto del tratamiento sobre los niveles de HbA_{1c}, para el análisis se asumió que el efecto completo ocurre y se observa plenamente durante el primer año de tratamiento; igualmente, que en los pacientes diabéticos las cifras de HbA_{1c} aumentan naturalmente en forma gradual. En función de esta progresión natural, el modelo incorpora una función de retraso de dicho aumento, permitiendo que el usuario pueda definir cuándo comienza a aumentar la HbA_{1c}. Para el análisis, este valor está establecido en 0 para el tratamiento de metformina más sulfonilurea, suponiendo así que el aumento gradual de la HbA_{1c} es instantáneo, y se consideró igual a 3 en el caso de la asociación metformina más saxagliptina^{39,40,41,42}. La Figura 1 refleja el efecto de los tratamientos sobre la HbA_{1c} presentados en la Tabla II, a 20 años.

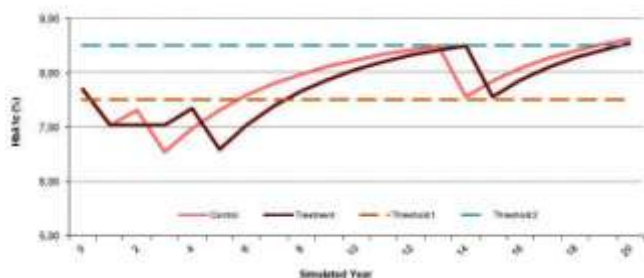


Figura 1. Perfil de HbA1C para mostrar los efectos del tratamiento a 20 años.

4. Utilidades

El modelo utiliza utilidades basales simuladas a partir de los resultados promedio del EQ-5D (cuestionario europeo de 5 ítems sobre calidad de vida) por grupos de edad, en sujetos sin complicaciones, obtenidos de la Encuesta de Salud de Inglaterra (*Health Survey for England*) realizada en 2003⁴³. También aplica un decremento en las utilidades cada vez que ocurre un evento, basándose en datos del UKPDS 62⁴⁴, excepto para la insuficiencia renal crónica (IRC) y la ceguera^{45,46}. Los eventos subsiguientes, por defecto, generan el mismo decremento en las utilidades que el inicial. En la Tabla III se presentan los valores de utilidades que fueron consideradas en el modelo. Todos los valores de las utilidades tuvieron un descuento del 3,5% anual.

5. Costos

Los datos de costos contemplados por el modelo son aquellos relacionados con la adquisición de medicamentos, los EA y las complicaciones (macro y microvasculares). En el análisis, todos los gastos se expresan en dólares estadounidenses (US\$) al 2011 (tipo de cambio US\$/Col\$: 1781,33), con un descuento del 3,5% anual. Todos los costos utilizados en el análisis se muestran en la Tabla IV.

Para el costo de adquisición de medicamentos se consideró el precio de venta al público, obtenidos del Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) y de Farmaprecios, sin ningún tipo de ajuste; esta estrategia facilita al lector el abordaje de cualquier perspectiva de análisis mediante un ajuste de efecto escalar sobre el costo total de la medicación. El costo anual de los medicamentos correspondió al costo ponderado de cada medicamento, basado en una combinación de la dosis de cada fármaco. Los costos relacionados con los eventos macro y microvasculares se dividen en fatales o no fatales, y se aplican en el año en que ocurre el evento. Los costos de mantenimiento para los sujetos que sobreviven se aplican en todos los años subsiguientes, hasta finalizar el horizonte temporal de la simulación o hasta que el sujeto fallece. Todos los costos relacionados con los eventos están basados en el Manual Tarifario del Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito (SOAT), Programa Obligatorio de Salud (POS), y consulta con experto local, de manera que reflejan tarifas reales provenientes de registros de recursos consumidos durante el último año (Tabla IV).

6. Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad (univariado y multivariado) para evaluar la solidez de los resultados a la variación en los parámetros y supuestos del modelo. El análisis de sensibilidad de una vía incluyó las variables demográficas (edad y sexo), el perfil de los FRCV (HbA_{1c}, presión arterial sistólica, colesterol total, HDL-c e IMC), todos los costos, las utilidades, la tasa de descuento y el precio de saxagliptina (ver detalle en la Tabla VII). Además se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulación de Monte Carlo para evaluar la incertidumbre global en el modelo (multivariado); es decir, los parámetros de entrada se modificaron simultáneamente a través de los rangos especificados. Las distribuciones de probabilidad fueron elegidas en base a los supuestos para cada uno de estos parámetros. Una distribución Normal, *Gamma* y *Beta* se especificó para los datos demográficos, los costos y los datos de utilidad, respectivamente. La simulación de Monte Carlo se ejecutó 10.000 veces para dar una serie de todos los valores esperados de costos y eficacia. Los resultados de la simulación de Monte Carlo se muestran como una curva de aceptabilidad costo efectividad.

Resultados

1. Caso Base

En función de los supuestos sobre eficacia del tratamiento, en un horizonte de 20 años se producirán menos eventos macro y microvasculares no fatales en el grupo tratado con Saxagliptina respecto del tratado con Sulfonilureas (Tabla V). Igualmente, el modelo predice un menor número de muertes debido a eventos macro y microvasculares, para el grupo tratado con Saxagliptina respecto del tratado con Sulfonilureas (158 *versus* 163 y 19 *versus* 20, respectivamente). El tratamiento con saxagliptina produce un menor número de eventos de hipoglucemia severas (1.091 *versus* 1.471).

Como se observa en la Tabla V, el tratamiento farmacológico es el responsable principal de los costos, seguido por los costos asociados a la ocurrencia del infarto de miocardio, tanto en el grupo tratado con metformina más saxagliptina, como en el tratado con metformina más sulfonilureas.

La Tabla VI resume los costos descontados totales, Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) y Años de Vida Ganados (AVG). El costo incremental a 20 años de la estrategia considerada es de US\$ 555.552. Asimismo, se observa que el tratamiento con metformina más saxagliptina resulta en un mayor número de AVAC (9.758 *versus* 9.504) y de AVG (11.786 *versus* 11.758) respecto de la sulfonilurea. El análisis de costo efectividad demuestra que el costo por AVAC es de US\$ 2.190.

El umbral de costo efectividad de la intervención se determinó en función del producto interno bruto (PBI) *per cápita* en Colombia (2010, US\$ 6.348^{47,48}). En la evaluación de costo efectividad de las estrategias se aplicaron los criterios de la OMS, según los cuales una

intervención es: a) altamente costo efectiva cuando la relación de costo efectividad incremental (RCEI) es menor a un PBI per cápita; b) costo efectiva cuando la RCEI se encuentra entre uno y tres PBI *per cápita*, y c) no costo efectiva si es mayor a tres PBI *per cápita*^{49,50}. Utilizando este criterio los resultados encontrados están dentro de los rangos considerados altamente costo efectivos.

2. Análisis de sensibilidad

La variación individual de todos los parámetros claves del modelo (análisis univariado) muestra que en la mayoría de los casos el resultado de costo por AVAC se mantiene dentro del rango considerado altamente costo efectivo (Tabla VII). La mayor variación se observa en las variables HbA_{1c} y los valores de las utilidades. En el primer caso, si el valor de HbA_{1c} de inicio fuera un 10% menor, los resultados muestran que la estrategia de tratamiento con saxagliptina es dominante (costo ahorradora). Si en cambio los valores de HbA_{1c} fueran un 10% superiores a los del caso base, el costo por AVAC aumenta a US\$ 9.063. Este valor se mantiene dentro de los valores considerados costo efectivos. Resultados similares se observan con el parámetro de utilidades; si se consideran valores mayores en un 25%, el costo por AVAC obtenido es de US\$ 16.873. Este valor, si bien continúa siendo costo efectivo, se encuentra cercano al límite (3 PBI *per cápita*).

Complementando el análisis univariado, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) para evaluar el impacto global sobre los resultados de la incertidumbre en todos los parámetros de entrada del modelo (en simultáneo). Los resultados del ASP se presentan en la Figura 2 en forma de una curva de aceptabilidad de la relación de costo efectividad (CACE).

Discusión/Conclusiones

Nuestro estudio analizó la relación costo efectividad del agregado de saxagliptina al tratamiento con metformina en comparación con la adición de sulfonilureas, en una cohorte de personas con DMT2 que no alcanzó un control glucémico adecuado con el tratamiento con metformina. Los resultados indican que la adición de saxagliptina produce un mayor número de AVG y de AVAC que el obtenido al agregar sulfonilureas, con una relación de costo efectividad incremental igual a US\$ 2.190. Como en Colombia no existe un criterio universal para definir un umbral para la relación de costo efectividad, se ha utilizado el criterio propuesto por la Comisión sobre Macroeconomía y Salud de la OMS (49,50). Según este criterio y considerando que el PBI *per cápita* en Colombia es de US\$ 6.348^{47,48}, la estrategia de tratamiento con saxagliptina se considera "muy costo efectiva". Asimismo, el análisis de sensibilidad (univariado y multivariado) mostró que los resultados obtenidos son robustos a los cambios en los parámetros de entrada del modelo.

Aunque no hay datos en América Latina de estudios similares para compararlos con los presentados, nuestros resultados son similares a los publicados por Schwarz y otros en una población europea²⁵. Estos autores evaluaron

la costo efectividad incremental de la adición de un inhibidor de DPP-4 (sitagliptina) en pacientes con HbA_{1c}>6,5% en seis países europeos, utilizando un modelo de simulación de eventos discretos basado en las ecuaciones de riesgo del modelo UKPDS para predecir riesgo de complicaciones de la diabetes. Ellos encontraron que en todos los países, dicha relación asociada al agregado del inhibidor de DPP-4 a la metformina versus la adición de sulfonilureas, oscilaba entre € 5.949 y € 20.350 por AVAC. El análisis de sensibilidad mostró que estos resultados son robustos a los cambios en los parámetros de entrada, incluyendo la eficacia clínica, los costos y pesos de utilidad para las complicaciones relacionadas con la diabetes y la hipoglucemia.

Por otro lado, también concuerdan con los reportados por el NICE en un estudio donde se comparó el tratamiento con rosiglitazona más metformina y una sulfonilurea con sitagliptina más metformina, considerando para el análisis el costo de adquisición de la fórmula combinada de rosiglitazona/metformina^{21,51}. En el estudio se encontró que la intervención de sitagliptina fue la opción dominante (más eficaz y menos costosa que la rosiglitazona), con o sin complicaciones^{21,51}.

Sin embargo, tenemos que aceptar que el modelo utilizado y por lo tanto los resultados y las conclusiones obtenidas, tienen algunas limitaciones. La primera está referida al hecho de que en nuestro estudio sólo se consideraron los costos directos desde la perspectiva del financiador, excluyéndose los costos indirectos (pérdida de productividad), lo que probablemente subestime los costos desde una perspectiva social. Por otro lado, a pesar de que realizamos un gran esfuerzo para emplear fuentes de datos precisas y actualizadas para proporcionar una simulación realista de la DMT2 en Colombia, el modelo empleado tiene una limitación compartida por la mayoría de los estudios de simulación: la incertidumbre de proyectar resultados a largo plazo sobre la base de datos clínicos de estudios a corto plazo. Esta situación está condicionada por la ausencia de datos de seguimiento de por vida, a partir de estudios clínicos o epidemiológicos bien diseñados. Estas limitaciones sugieren que los resultados actuales deben utilizarse con precaución por los decisores y administradores del sistema de salud para evitar conclusiones erróneas, sin por ello negar su valor real.

En conclusión, los datos obtenidos utilizando un modelo de simulación estocástica diseñado para evaluar el impacto de las nuevas terapias en personas con DMT2^{28,29,30} en un horizonte de 20 años, sugieren que de acuerdo a los criterios propuestos por la Comisión sobre Macroeconomía y Salud, el uso de la combinación de saxagliptina más metformina en Colombia es muy costo efectivo. Esperamos que estos resultados sean útiles para las organizaciones del sistema de salud y se empleen como soporte del proceso de toma de decisiones sobre cobertura de medicamentos y consecuentemente, para establecer prioridades adecuadas para asignar recursos económicos basados en evidencias objetivas.

Notas

Declaración de conflictos de interés

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declaran que este estudio fue realizado por el CENEXA (UNLP-CONICET) y financiado por Bristol-Myers Squibb. Juan Valencia es empleado de Bristol-Myers Squibb de Colombia. El resto de los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con la temática de este artículo. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor principal.

Aspectos éticos

Por las características del estudio realizado, el mismo no requiere de la aprobación por parte de un Comité de ética. En este estudio no participan seres humanos y se utilizan datos ya disponibles, datos de dominio público y datos provenientes de fuentes secundarias de información almacenados de forma anónima y en los cuales no es posible determinar de ninguna manera la identidad de los titulares.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Pablo Aschner Montoya por los datos de costos locales de eventos y estudios; a Adriana Di Maggio por la edición del manuscrito; y a Enzo Rucci por el soporte informático.

Referencias

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Fourth Edition: Brussels, 2009 [↑](#) | [Link](#) |
2. Ong KL, Cheung BM, Wong LY, Wat NM, Tan KC, Lam KS. Prevalence, treatment and control of diagnosed diabetes in the US National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Ann Epidemiol.* 2008;18:222–229. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4-14. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Aschner P, King H, de Torrado M, Rodriguez B. Glucose intolerance in Colombia *Diabetes Care.* 1993 Jan;16(1):90-3. [↑](#) | [PubMed](#) |
5. Aschner, P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av. Diabetol.* 2010;26(2):95-100. [↑](#)
6. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. *Diabetes Care.* 1998 Feb;21(2):296-309. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Grant RW, Pirraglia PA, Meigs JB, Singer DE. Trends in complexity of diabetes care in the United States from 1991 to 2000. *Arch Intern Med.* 2004 May 24;164(10):1134-9. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Arredondo A, Zuniga A, The Mexican Case: Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):104-9. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. The Cost of Diabetes Type II in Europe. The CODE-2 Study. *Diabetologia.* 2002 Jul;45(7):S1-4. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Rubin JR, Altman WM, Medelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Apr;78(4):809A-809F. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Gaede P, Lund-Andersen HH, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7;358(6):580-91. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, et al., Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-59. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al., Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009 May 23;373(9677):1765-72. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Caporale JE, Elgart J, Pflirter G, Martínez P, Viñes G, Insúa JT, et al. Hospitalization costs for heart failure in people with type 2 diabetes: cost-effectiveness of its prevention measured by a simulated preventive treatment. *Value Health.* 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S20-3. [↑](#) | [PubMed](#) |
18. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2002 Jan;25 Suppl 1:S1-147. [↑](#) | [PubMed](#) |
19. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista ALAD.* 2006;XIV(3-4) [↑](#)
20. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2009 Jan;52(1):17-30. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Current Practice Analysis of Health Care Providers and Patients: Second-line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. *CADTH Optimal Therapy Report* 4(4); 2010. [↑](#) | [Link](#) |

22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Quick reference guide. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. London (UK); 2009. ↑ | [Link](#) |
23. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomized controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2010 Nov;64(12):1619-31. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Barnard K, Cox ME and Green JB. Clinical utility of fixed combinations of sitagliptin-metformin in treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010; 3: 363-372. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010 Oct 27;3:363-72. ↑ | [PubMed](#) | [PMC](#) |
25. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao E, Yin D, Sintonen H. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jun;10 Suppl 1:43-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report Value Health. 2009 Jun;12(4):409-18. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. American Diabetes Association Consensus Panel: Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2262-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Mount Hood 4 Modeling Group. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1638-46. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin*. 2006 Jan;22(1):121-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the Relationship between Computational Speed and Precision: A Case Study Comparing an Interpreted versus Compiled Programming Language using a Stochastic Simulation Model in Diabetes Care Pharmacoeconomics. 2010;28(8):665-74. ↑ | [PubMed](#) |
31. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004 Oct;47(10):1747-59. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Ringborg A, Cropet C, Jönsson B, Gagliardino JJ, Ramachandran A, Lindgren P. Resource use associated with type 2 diabetes in Asia, Latin America, the Middle East and Africa: results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):997-1007. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med*. 2009 Sep;26(9):864-71. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Martínez F, Aschner P, Sarmiento CA, Robayo A. Evaluación de la calidad de atención a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y detección precoz del riesgo de enfermedad renal en el SGSSS. VI Congreso Colombiano de Diabetes, Santa Marta, 11-14 Agosto 2011. ↑
35. González JC, Walker JH, Einarson TR. Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2009 Jul;26(1):55-63. ↑ | [PubMed](#) |
36. Guerra M, Luján D, Alvarado M, Moreno D, Silva M. Estudio del perfil lipídico en sujetos con Diabetes Mellitus tipo 2 de Bogotá. *Universitas Scientiarum*, 2005;10(Esp. 2):81-89. ↑ | [Link](#) |
37. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Mar;9(2):194-205. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
38. Neumiller JJ, Lindy Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy*. 2010 May;30(5):463-84. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
39. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):275-86. ↑ | [PubMed](#) |
40. Ahrén B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, et al. Changes in Prandial Glucagon Levels after 2-year Treatment with Vildagliptin or Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):730-2. Epub 2010 Jan 12. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
41. White J. Efficacy and safety of incretinbased therapies: Clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009 Sep-Oct;49 Suppl 1:S30-40. ↑ | [PubMed](#) |
42. Madsbad S. Liraglutide effect and action in diabetes (LEAD TM) Trial. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009, 4(2), 119-129. ↑ | [Link](#) |
43. Department of Health. Health Survey for England. Health Survey for England 2003 - trends. sección Publications. ↑ | [Link](#) |
44. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. Jul-Aug 2002;22(4):340-349. ↑ | [PubMed](#) |
45. Baboolal K, McEwan P, Sondhi S, et al. The cost of renal dialysis in a UK setting--a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. Jun 2008;23(6):1982-1989. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
46. Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital

- treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. Value Health. Sep-Oct 2005;8(5):581-590. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
47. Banco de la República de Colombia, Cuentas Nacionales. Producto Bruto Interno total y por habitante. Sección Producción, salarios y empleo. ↑ | [Link](#) |
48. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), Dirección de Síntesis y Cuentas Nacionales. Cuentas Nacionales base 2005. Principales cambios metodológicos y resultados. Colombia: Departamento Administrativo Nacional de Estadística, 2005. ↑ | [Link](#) |
49. Sachs JD: Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization, 2001. ↑
50. Baltussen RMPM, Adam T, Tan-Torres Edejer T, Hutubessy RCW, Acharya A, Evans DB, Murray CJL: Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization, 2003. ↑
51. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (partial update). NICE, 2009. ↑ | [Link](#) |

Tablas

Variable	Valor
Características demográficas iniciales	
Edad actual (años, media ± DS)	62,3 ± 11,7
Proporción de mujeres (%)	45,1
Duración de la diabetes (años, media ± DS)	5,8 ± 5,7
Estatura (m, media ± DS)	161,4 ± 9,5
Proporción de afrocaribeños (%)	0
Proporción de fumadores (%)	9,2
Factores de riesgo modificables	
HbA _{1c} (%, media ± DS)	7,7 ± 1,7
Colesterol total (mmol/l, media ± DS)	5,4 ± 1,2
Colesterol - HDL (mmol/l, media ± DS)	1,07 ± 0,3
PAS (mm Hg, media ± DS)	129,5 ± 17,4
Peso (kg, media ± DS)	73,9 ± 14,5
Antecedentes clínicos de:	
Fibrilación auricular, Enfermedad vascular periférica, Cardiopatía isquémica, Infarto de miocardio, Insuficiencia cardíaca congestiva, Accidente cerebrovascular, Amputación, Ceguera, ERT (%)	0,0

Tabla I. Datos demográficos introducidos.

Parámetro	Metformina + saxagliptina	Metformina + sulfonilureas	Insulina
HbA_{1c}			
Reducción en el Año 1	-0,7	-0,67	-0,8
Beneficios mensuales en el Año 1	12,00	12,00	12,00
Retraso en el aumento gradual (años)	3,00	0,00	0,00
Pendiente (por año)	0,76	0,76	0,76
FRCV (%)			
PAS	0,00	0,00	0,00
C-total	0,00	0,00	0,00
C-HDL	0,00	0,00	0,00
Peso	0,00	1.100	2.500
Eventos Adversos			
Eventos de Hipoglucemia			
Número de eventos sintomáticos	2,00	10,00	20,00
Número de eventos nocturnos	0,20	0,20	0,20
Probabilidad de gravedad	0,01	0,10	0,10
Probabilidad de discontinuación	0,00	0,00	0,00

Tabla II. Perfiles de eficacia del tratamiento.

Evento	Utilidad
Valor de base según edad	0,885
Decremento en las utilidades	
Enfermedad isquémica cardiaca	0,090
Infarto de miocardio	0,055
ICC	0,108
ACV	0,164
Preceguera	0,029
Ceguera	0,074
ERT	0,263
Trasplante	0,075
Amputación	0,280
IMC	0,014

Tabla III. Datos de entrada de utilidades.

Variable		Costo (US\$)
Tratamiento		
Metformina más sulfonilurea (anual)		245,0*
Metformina más saxagliptina (anual)		811,6*
Insulina (anual)		1.084,5*
Efectos Adversos		
Hipoglucemia		204,2**
Hipoglucemia sintomática/Nocturna		0,00**
Eventos Macrovasculares		
Enfermedad isquémica cardiaca	Fatal/No Fatal	2.763,3 [†]
	Mantenimiento	331,6
Infarto de miocardio	Fatal/No Fatal	3.465,6 [†]
	Mantenimiento	415,9
ICC	Fatal/No Fatal	3.433,9 [†]
	Mantenimiento	412,1
ACV	Fatal/No Fatal	3.916,2 [†]
	Mantenimiento	469,9
Eventos Microvasculares		
Amputación	Fatal/No Fatal	2.377,8 ^{††}
	Mantenimiento	285,4
Ceguera	No Fatal	1.199,8 ^{††}
	Mantenimiento	143,9
IRC	No Fatal	19.972,4 ^{††}
	Mantenimiento	19.972,4

*Datos propios sobre la base de: Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED), Farmaprecios (<http://www.plmfarmacias.com/>) y Bristol-Myers Squibb; **Asumido; [†]Valores pagados por el POS; ^{††}Elaboración propia en base a Manual SOAT.

Tabla IV. Datos de entrada de costos.

	Metformina + Sulfonilurea		Metformina + Saxagliptina		Diferencia	
	Eventos	Costo (US\$)	Eventos	Costo (US\$)	Eventos	Costo (US\$)
Macrovasculares						
Enfermedad cardiaca isquémica	108,4	394.670	107,7	389.971	-0,7	-4.699
Infarto de miocardio	281,6	1.020.329	279,3	1.013.510	-2,3	-6.819
ICC	80,4	254.311	76,5	241.181	-3,9	-13.130
ACV	94,2	402.346	93,4	397.097	-0,9	-5.249
Microvascular						
Ceguera	67,8	102.950	67,0	100.568	-0,8	-2.382
Nefropatía	13,5	596.427	13,6	605.745	0,1	9.318
Amputación	26,5	57.298	26,0	55.683	-0,4	-1.615
Hipoglucemias	1.471	231.731	1.091	157.479	-380	-74.252
Tratamiento	-	11.111.564	-	11.765.943	-	654.379
Total	-	14.171.625	-	14.727.177	-	555.552

Tabla V. Resultados de la comparación entre metformina más saxagliptina y metformina más sulfonilurea.

Parámetro	Metformina + Sulfonilurea	Metformina + Saxagliptina	Diferencia
Costos Totales (US\$)	14.171.625 (14.172)	14.727.177 (14.727)	555.552 (555)
AVAC	9.504 (9,50)	9.758 (9,76)	254 (0,254)
AVG	11.758 (11,76)	11.786 (11,79)	28 (0,028)
Costo por AVAC			2.190
Costo por AVG			19.874

Los números entre paréntesis corresponden al valor medio por paciente.

Tabla VI. Resultados de costo efectividad a 20 años.

Variable	Costo por AVAC (US\$)	
	Límite Inferior	Límite Superior
Edad (min: 48; max: 80)	2.120,48	2.874,93
Genero (proporción de mujeres: min: 0; max: 1)	2.191,84	2.272,06
HbA _{1c} (min: -10%; max: +10%)	-301,05	9.063,85
PAS (min: -25%; max: +25%)	2.227,94	2.388,42
Colesterol Total (min: -25%; max: +25%)	2.237,85	2.255,29
Colesterol HDL (min: -25%; max: +25%)	2.215,18	2.235,53
IMC (min: -25%; max: +25%)	2.263,48	2.293,93
Costos (min: -25%; max: +25%)	1.703,03	2.838,38
Utilidad (min: -25%; max: +25%)	2.232,53	16.873,43
Tasa de descuento (min: 0%; max: 5%)	1.779,32	2.373,43
Precio de Saxagliptina (min: -10%; max: +10%)	1.309,03	3.070,28

Tabla VII. Resultados del análisis de sensibilidad.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.