

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida oral (Rybelsus®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 65/2021

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022[†]

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que se asocia a largo plazo con diversas complicaciones multiorgánicas, tanto micro como macrovasculares, y cuya prevalencia va en aumento en las últimas décadas. El estudio Di@bet.es, realizado en población española mayor de edad, estimó una prevalencia global en torno a un 13,8 % (1), siendo más frecuente la DM tipo 2 (DM2) (90% de los casos) (2).

El retraso en el diagnóstico, así como un control metabólico deficitario, se asocia a un aumento de las complicaciones crónicas, siendo una de las principales causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales, asociándose además a una pérdida de calidad de vida y a un aumento de la mortalidad prematura. El tratamiento precoz y multifactorial de la hiperglucemia y del riesgo cardiovascular retrasa la aparición de complicaciones crónicas y mejora la calidad y esperanza de vida en los pacientes con DM (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar e incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo (4-7).

En el manejo de la DM2, si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico[‡], se debe plantear tratamiento farmacológico.

El primer escalón farmacoterapéutico consiste en el inicio de metformina (MET), asociado a modificaciones del estilo de vida, pérdida ponderal de un 5-10% del peso y a la práctica regular de ejercicio físico. Cuando estas medidas no son suficientes para lograr un control adecuado, tras revisar la adherencia al tratamiento, el siguiente paso es añadir otro agente hipoglucemiante (6-9).

Clásicamente, la combinación MET+SU es la opción preferente, en pacientes sin otros condicionantes clínicos, en función de criterios de eficiencia. No existe evidencia firme de que la biterapia MET+sulfonilurea (SU) presente un balance beneficio-riesgo diferente al de MET en combinación con otros antidiabéticos, con la excepción de la hipoglucemia (10-12). Dentro del grupo de las SU, glibenclamida se asocia a mayor incidencia de hipoglucemias, y glicazida presenta la menor incidencia. Teniendo esto en cuenta y con la valoración de la eficiencia, la combinación MET+SU eligiendo una SU de bajo riesgo de hipoglucemia se considera preferente. Otras alternativas disponibles cuando las SU están contraindicadas son metiglinidas (repaglinida), pioglitazona (PIO), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4),

inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o análogos del péptido 1 similar al glucagón GLP-1 (aGLP-1), a valorar según las características de cada individuo (y determinantes clínicos como riesgo cardiovascular, obesidad,...) (9) y los criterios de financiación de cada uno de ellos (los aGLP-1 han sido financiados únicamente en pacientes no controlados con otras alternativas y con un índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²).

En aquellos pacientes con DM2 en los que no se logra alcanzar el objetivo de control metabólico a pesar del tratamiento combinado con doble o triple terapia farmacológica, o en aquellos pacientes con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes, se inicia terapia con insulina subcutánea (6-9).

En cualquier caso, el tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores intrínsecos del paciente, como su edad y la expectativa de vida, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control metabólico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-9).

SEMAGLUTIDA ORAL (RYBELSUS®) (13)

Semaglutida oral (SEMA oral) está autorizada para mejorar el control glucémico en el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada con dieta y ejercicio:

- en monoterapia cuando la MET no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicación a la misma.
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

SEMA oral se administra por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío, con medio vaso de agua (120 ml) y al menos 30 min antes de tomar alimentos, agua u otros medicamentos orales. Los comprimidos no se deben partir, triturar ni masticar. La dosis inicial recomendada es de 3 mg una vez al día. Después de cuatro semanas se debe incrementar la dosis a 7 mg diarios. Transcurridas al menos 4 semanas con una dosis de 7 mg diarios, ésta se puede incrementar a 14 mg/día. No se recomiendan dosis superiores a 14 mg diarios. Hay disponibles comprimidos con 3, 7 y 14 mg. No se ha estudiado la toma de dos comprimidos de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg, por lo que no se recomienda.

Si SEMA oral se administra con MET, un iSGLT-2 o PIO, las dosis de éstos pueden mantenerse sin cambios. Si se añade a una SU o insulina, se debe considerar la disminución de dosis de éstas para reducir el riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario en estos casos la auto monitorización de la glucemia capilar para ajustar la dosis de SU o insulina.

SEMA oral tiene una biodisponibilidad limitada (~1%) y una absorción variable, y dependiente de múltiples factores, como la cantidad de agua con la que se administra, la ingesta concomitante con alimentos o el tiempo de ayuno posterior a la administración del comprimido. Se encuentra formulada con salcaprozato sódico (SNAC), un excipiente que reduce el metabolismo gástrico de SEMA y potencia su absorción por aumento de la permeabilidad del epitelio gástrico (14). Se ha observado una elevada variabilidad intra e interindividual en los niveles plasmáticos de SEMA y SNAC tras la administración oral del medicamento. En algunos pacientes la absorción puede ser mínima (2-4% de los pacientes no tendrán exposición al tratamiento).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020

[‡] Objetivos de HbA1c. Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad: < 6,5%. Pacientes < 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de

10 años de evolución: <6,5-7,5%. Pacientes > 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas o con más de 10 años de evolución: <7,5-8,5% (5,8,9).

SEMA ya estaba comercializada para el tratamiento de adultos con DM2 por vía subcutánea (sc), (Ozempic®).

Farmacología (13)

SEMA es un aGLP-1 con un 94% de homología de secuencia con el GLP-1 humano, con actividad agonista sobre el receptor del GLP-1. A diferencia del GLP-1 nativo, SEMA presenta una semivida prolongada, debido a la unión a la albúmina que propicia una disminución del aclaramiento renal y protección frente a la degradación metabólica. Además, SEMA es resistente frente a la degradación por la enzima DPP-4.

SEMA, como el resto de los aGLP-1, estimula la liberación de insulina a nivel pancreático, suprime la secreción postprandial de glucagón provocando disminución en la producción de glucosa y enlentece el vaciado gástrico.

Con respecto a las interacciones farmacocinéticas, debe tenerse en cuenta, como ya se ha comentado, que es necesario administrar el medicamento en ayunas, y que hay que esperar al menos 30 minutos tras la administración de SEMA oral para tomar otros medicamentos orales, lo que puede dificultar la administración concomitante con otros medicamentos que deban administrarse también en ayunas. SEMA retrasa el vaciamiento gástrico, lo cual puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Se ha descrito que SEMA oral puede aumentar la exposición a tiroxina, por lo tanto, cuando se administra concomitantemente con levotiroxina se deben monitorizar los parámetros tiroideos.

Poblaciones especiales

No requiere ajuste de dosis en función de la edad, en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes con insuficiencia hepática.

La experiencia en pacientes de edad ≥ 75 años o pacientes con insuficiencia renal y hepática graves es limitada. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal. No se dispone de datos de eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años.

Eficacia (13,14)

La eficacia de SEMA oral ha sido evaluada en diez ensayos clínicos fase IIIa (PIONEER 1-10). Estos estudios han incluido un total de 9.543 pacientes, de los cuales 5.707 recibieron SEMA oral.

Los diez estudios fase IIIa incluyen 7 estudios pivotaes aleatorizados, paralelos y multicéntricos (PIONEER 1-5, 7 y 8), un estudio de seguridad cardiovascular (PIONEER 6) y dos estudios en población japonesa (PIONEER 9 y 10).

Tres de los siete estudios pivotaes evaluaron la eficacia de SEMA oral frente a placebo (PIONEER 1, 5 y 8) y 4 ensayos frente a tratamiento activo (PIONEER 2, 3, 4 y 7). Todos los ensayos fueron aleatorizados. Los estudios PIONEER 1, 3-5 y 8 fueron doble ciego; los estudios PIONEER 2 y 7 fueron abiertos. El estudio PIONEER 5 incluyó a pacientes con tasas de filtración glomerular (TFGe) entre 30-59 mL/min/1,73 m².

Los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) previos a la inclusión variaron en los diferentes estudios.

De los estudios de eficacia se excluyeron pacientes con evento cardiovascular 180 días antes de la aleatorización, enfermedad isquémica cardiaca, insuficiencia cardiaca clase IV de la NYHA, retinopatía proliferativa o maculopatía que requirieran tratamiento agudo y diagnóstico de neoplasia maligna en los últimos 5 años.

La variable principal de eficacia en los estudios pivotaes fue el cambio en HbA1c con respecto al valor basal en torno a los 6 meses, excepto en el estudio PIONEER 7 en el que la variable principal de eficacia se definió como el porcentaje de pacientes que alcanzó una HbA1c $<7\%$ en la semana 52. La pérdida de peso se definió como

variable secundaria. En el estudio PIONEER 6, la variable principal fue el tiempo hasta la aparición de un evento MACE, una variable compuesta que incluyó mortalidad cardiovascular, ictus no mortal e infarto de miocardio no mortal.

Estudios controlados con placebo

• PIONEER 1

El objetivo fue demostrar la superioridad en el control glucémico tras la administración diaria de 3, 7 ó 14 mg de SEMA oral en monoterapia vs. placebo tras 26 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2, no controlados con dieta y ejercicio, y *naïve* a tratamiento. Los resultados para la variable principal se muestran en la tabla 1.

Se incluyeron 703 pacientes, de los cuales el 51% eran hombres. La edad promedio fue de 55 años y la duración media de la DM2 de 3,5 años. El 75% y 17% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,0% ($\pm 0,7\%$), y el IMC medio de 31,8 kg/m².

Tabla 1. Estudio PIONEER 1: eficacia de SEMA oral vs. placebo en pacientes con DM2 *naïve* a tratamiento farmacológico

PIONEER 1				
	SEMA oral 3 mg/día (N=175)	SEMA oral 7 mg/día (N=175)	SEMA oral 14 mg/día (N=175)	Placebo (N=178)
Variable principal				
Cambio HbA1c (%) basal semana 26	-0,9	-1,2	-1,4	-0,3
Diferencia vs. placebo	-0,6 [-0,8; -0,4]*	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	

* SEMA oral superior a placebo.

La reducción en el peso fue de -1,5, -2,3, -3,7 y -1,4 Kg, para las dosis de SEMA oral 3 mg, 7 mg, 14 mg y placebo, respectivamente, siendo la diferencia entre SEMA oral 14 mg vs. placebo (-2,3 Kg IC95% [-3,1; -1,5]) estadísticamente significativa.

• PIONEER 5

El objetivo fue demostrar la superioridad en el control glucémico tras la administración diaria de 14 mg de SEMA oral vs. placebo tras 26 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 e insuficiencia renal moderada, en pacientes en tratamiento con MET \pm SU o insulina \pm MET. Los resultados para la variable principal se muestran en la tabla 2.

Se incluyeron 324 pacientes, de los cuales el 48% eran hombres. La edad promedio fue de 70 años y la duración de la DM2 de 14 años. El 96% eran de raza blanca. La HbA1c basal media fue de un 8,0% ($\pm 0,7\%$), y el IMC medio de 32,4 kg/m². Un 23,8 % recibía tratamiento concomitante con MET, un 40,7% MET \pm SU y un 35,5% insulina \pm MET. Un 9,6% tenía una alteración renal leve (TFGe 60- <90 mL/min/1,73m²), un 88,0% moderada (TFGe 30- <60 mL/min/1,73m²) y un 2,5% grave (TFGe 15- <30 mL/min/1,73m²).

Tabla 2. Estudio PIONEER 5: eficacia de SEMA oral 14 mg/día vs. placebo en pacientes con DM2 e insuficiencia renal moderada, y tratamiento con MET ± SU o insulina ± MET

PIONEER 5		
	SEMA oral 14 mg/día (N=163)	Placebo (N=161)
Variable principal		
Cambio HbA1c (%) basal semana 26	-1,0	-0,2
Diferencia vs. placebo	-0,8 [-1,0; -0,6] *	

* SEMA oral superior a placebo

La reducción en el peso fue de -3,4 y -0,9 kg, para SEMA oral 14 mg y placebo, respectivamente, siendo la diferencia (-2,5 kg IC95% [-3,2; -1,8]) estadísticamente significativa.

- **PIONEER 8**

El objetivo fue demostrar la superioridad en el control glucémico tras la administración diaria de 3, 7 ó 14 mg de SEMA oral vs. placebo tras 26 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 y tratamiento con insulina (Ibasal) ± MET. Los resultados para la variable principal se muestran en la tabla 3.

Se incluyeron 731 pacientes, de los cuales el 54% eran hombres. La edad promedio fue de 61 años y la duración de la DM2 de 15 años. El 53% y 35% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de un 8,2% (±0,7%), y el IMC medio de 31,0 kg/m².

Tabla 3. Estudio PIONEER 8: eficacia de SEMA oral vs. placebo en pacientes con DM2 y tratamiento con Ibasal ± MET

PIONEER 8				
	SEMA oral 3 mg/día (N=184)	SEMA oral 7 mg/día (N=182)	SEMA oral 14 mg/día (N=181)	Placebo (N=184)
Variable principal				
Cambio HbA1c (%) basal semana 26	-0,6	-0,9	-1,3	-0,1
Diferencia vs. placebo	-0,5 [-0,7; -0,3] *	-0,9 [-1,1; -0,7] *	-1,2 [-1,4; -1,0] *	

* SEMA oral superior a placebo

Se mantuvieron los resultados a las 52 semanas de tratamiento, aunque el efecto se atenuó para las dosis de 7 y 14 mg. Tras ese periodo de tratamiento se obtuvieron las siguientes diferencias con respecto a placebo en la reducción de HbA1c respecto al valor basal: -0,4 % IC95% [-0,6; -0,2] para la dosis de 3 mg, -0,6 % IC95% [-0,8; -0,4] para la dosis de 7 mg, y de -0,9 % IC95% [-1,1; -0,7] para la dosis de 14 mg.

La reducción en el peso tras 26 semanas de tratamiento fue de -1,4, -2,4, -3,7 y -0,4 kg, para las dosis de SEMA oral 3 mg, 7 mg, 14 mg y placebo, respectivamente, siendo las diferencias entre las tres dosis y placebo estadísticamente significativas (diferencia de SEMA oral 3 mg, 7 mg y 14 mg vs. placebo -0,9 kg IC95% [-1,8;

0,0], -2,0 kg IC95% [-3,0; -1,0] y -3,3 kg IC95% [-4,2; -2,3], respectivamente). Los resultados con respecto a las reducciones de peso se mantuvieron tras 52 semanas de tratamiento.

Estudios en terapia combinada frente a comparador activo

- **PIONEER 2**

El objetivo fue demostrar la no inferioridad (NI) (margen NI 0,4%) y la superioridad en el control glucémico de SEMA oral 14 mg/día vs. empagliflozina (EMPA) 25 mg/día tras 26 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 y en tratamiento con MET. Los resultados para la variable principal se muestran en la tabla 4.

Se trata de un estudio abierto en el que se incluyeron 822 pacientes, de los cuales el 50% eran hombres. La edad promedio fue de 58 años y la duración de la DM2 de 7,4 años. El 86% y 6% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de un 8,1% (±0,9%), y el IMC medio de 32,8 kg/m².

Tabla 4. Estudio PIONEER 2: eficacia de SEMA oral 14 mg/día vs. EMPA 25 mg/día en pacientes con DM2 en tratamiento con MET

PIONEER 2		
	SEMA oral 14 mg/día (N=411)	EMPA 25 mg/día (N=410)
Variable principal		
Cambio HbA1c (%) basal semana 26	-1,3	-0,9
Diferencia vs. EMPA25	-0,4 [-0,6; -0,3] *	

* SEMA oral 14 mg no inferior y superior a EMPA 25 mg

Los resultados se mantuvieron a las 52 semanas de tratamiento, con una diferencia de SEMA con respecto a EMPA de -0,4% IC95% [-0,5; -0,3].

No hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos en la reducción del peso a las 26 semanas (-0,1 kg IC95% [-0,7; 0,5]), que fue de -3,8 y -3,7 kg, para SEMA oral 14 mg y EMPA 25 mg, respectivamente. Tampoco hubo diferencias significativas en la reducción del peso a la semana 52.

- **PIONEER 3**

El objetivo fue demostrar la no inferioridad (margen NI 0,3%) y la superioridad en el control glucémico tras la administración diaria de 3, 7 y 14 mg de SEMA oral vs. sitagliptina (SITA) 100 mg diarios tras 26 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 y en tratamiento con MET±SU. Los resultados para la variable principal se muestran en la tabla 5.

Se incluyeron 1.864 pacientes, de los cuales el 53% eran hombres. La edad promedio fue de 58 años y la duración de la DM2 de 8,6 años. El 71% y 13% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,3% (±0,9%), y el IMC medio de 32,5 kg/m². Un 52,9 % recibía tratamiento concomitante con MET y un 47,1% con SU ± MET.

Tabla 5. Estudio PIONEER 3: eficacia de SEMA oral vs. SITA en pacientes con DM2 en tratamiento con MET ± SU.

PIONEER 3				
	SEMA ora 13 mg/día (N=466)	SEMA oral 7 mg/día (N=465)	SEMA oral 14 mg/día (N=465)	SITA 100 mg/día (N=467)
Variable principal				
Cambio HbA1c (%) basal semana 26	-0,6	-1,0	-1,3	-0,8
Diferencia a vs. SITA	0,2 [0,0; 0,3] ^a	-0,3 [-0,4;-0,1] *	-0,5 [-0,6;-0,4] *	

^a SEMA oral 3 mg no se demuestra la no inferioridad frente a SITA 100 mg
* SEMA oral 7,14 mg no inferior y superior a SITA 100 mg

A las 78 semanas de tratamiento se mantuvieron los resultados en la reducción de la HbA1c, aunque se atenuaron, y únicamente la dosis de SEMA oral 14 mg fue superior al grupo de SITA, con una diferencia de -0,4 % IC95% [-0,6; -0,3]. No hubo diferencias significativas a las 78 semanas entre los grupos de SEMA oral 3 y 7 mg frente a SITA.

La reducción en el peso tras 26 semanas de tratamiento fue de -1,2, -2,2, -3,1 y -0,6 Kg, para las dosis de SEMA oral 3 mg, 7 mg, 14 mg y SITA 100 mg, respectivamente, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre SEMA oral 7 mg y 14 mg vs. SITA de -1,6 kg IC95% [-2,0;-1,1] y -2,5 kg IC95% [-3,0;-2,0], respectivamente. No se evaluó la superioridad de la reducción del peso para la dosis de 3 mg al no ser estadísticamente significativa la variable principal. La diferencia en la reducción de peso para las dosis de 7 y 14 mg de SEMA oral se mantuvo tras 78 semanas de tratamiento.

• **PIONEER 4**

El objetivo fue demostrar la no inferioridad (margen NI 0,4%) y la superioridad en el control glucémico de SEMA oral 14 mg vs. liraglutida (LIRA) 1,8 mg diaria, y la superioridad vs. placebo tras 26 semanas de tratamiento en pacientes con DM2 y en tratamiento con MET±iSGLT2. Los resultados para la variable principal se muestran en la tabla 6.

Se incluyeron 711 pacientes, de los cuales el 52% eran hombres. La edad promedio fue de 56 años y la duración media de la DM2 de 7,6 años. El 73% y 13% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,0% (±0,7%), y el IMC medio de 33,0 kg/m². Un 74,3 % recibía tratamiento concomitante con MET y un 25,7% con iSGLT2 ± MET.

Tabla 6. Estudio PIONEER 4: eficacia de SEMA oral 14 mg/día vs. LIRA sc 1,8 mg/día vs. placebo en pacientes con DM2 en tratamiento con MET ± iSGLT2.

PIONEER 4			
	SEMA oral 14 mg/día (N=285)	LIRA sc 1,8 mg/día (N=284)	Placebo (N=142)
Variable principal			
Cambio en HbA1c (%) semana 26	-1,2	-1,1	-0,2
Diferencia vs. LIRA	-0,1 [-0,3;0,0] ^s	-	-
Diferencia vs. placebo	-1,1 [-1,2;-0,9] [*]	-	-

^s SEMA oral no inferior a LIRA 1,8 mg; no se confirma superioridad
* SEMA oral superior a placebo

La reducción en el peso tras 26 semanas fue de -4,4, -3,1 y -0,5kg, para las dosis de SEMA oral, LIRA y placebo, respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa para SEMA oral frente a ambos (diferencia de SEMA oral vs. LIRA y placebo -1,2 kg IC95% [-1,9;-0,6] y -3,8 kg IC95% [-4,7;-3,0], respectivamente). Los resultados de la variable principal y de la reducción del peso se mantuvieron a las 52 semanas de tratamiento.

• **PIONEER 7**

Estudio abierto para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis flexible de SEMA oral (3, 7 y 14 mg) vs. SITA 100 mg, en pacientes con DM2 y en tratamiento con uno o dos medicamentos antidiabéticos.

El objetivo fue demostrar la superioridad en el control glucémico, tras la administración diaria de SEMA oral vs. SITA durante 52 semanas, en pacientes con DM2 mal controlados con uno o dos medicamentos antidiabéticos. Los resultados para la variable principal se muestran en la tabla 7.

Se incluyeron 504 pacientes, de los cuales el 57% eran hombres. La edad promedio fue de 57 años con una duración media de la DM2 de 8,8 años. El 76% y 14% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,3% (±0,6%), con un IMC medio de 31,5 kg/m².

Un 37,5% recibían tratamiento con MET, un 48,4% SU ± MET, un 10,1% MET ± iSGLT2, un 0,2% insulina ± otro antidiabético, un 2,6% tiazolidinedionas ± MET, y un 1,2% otros tratamientos.

Tabla 7. Estudio PIONEER 7: eficacia de SEMA oral (dosis flexible) vs. SITA 100 mg en pacientes con DM2 en tratamiento con 1-2 antidiabéticos.

PIONEER 7		
	SEMA oral (3, 7 o 14 mg/día) (N=253)	SITA 100 mg/día (N=251)
Variable principal		
% pacientes HbA1c < 7% semana 52	58,2	25,2
OR [IC95%] vs. SITA	4,40 [2,89; 6,70] #	-

SEMA oral dosis flexible superior a SITA 100 mg

Los pacientes asignados al grupo de SEMA oral iniciaron el tratamiento con la dosis de 3 mg y se ajustaron las dosis cada 8 semanas en función de la respuesta y tolerancia al tratamiento. Al final del estudio el 52% de los pacientes recibía la dosis de 14 mg, el 28% la de 7 mg y el 8% la de 3 mg. La reducción en el peso fue de -2,6 y -0,7 kg, para SEMA oral y SITA, respectivamente, siendo la diferencia entre SEMA oral vs. SITA (-1,9 kg IC95% [-2,6; -1,2]) estadísticamente significativa.

Seguridad (12,13)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron los datos de los 10 estudios en fase III (PIONEER 1-10), lo que incluye los 7 estudios pivotaes, el estudio de seguridad cardiovascular (PIONEER 6) y los estudios en población japonesa (PIONEER 9-10), junto con la experiencia del perfil de seguridad para SEMA sc.

La exposición total a SEMA oral en los diez estudios fase III fue de 6.311 pacientes-año, 4.379 pacientes-año en el conjunto de estudios pivotaes y estudios en población japonesa (PIONEER 1-5 y 7-10), y 1.932 pacientes-año en el estudio de seguridad cardiovascular (PIONEER 6). Se dispone de información de 2.236 pacientes con comparador activo o placebo, con un total de exposición de 2.335 pacientes-año.

1.165 pacientes fueron tratados con SEMA oral durante al menos 17 meses en los estudios fase IIIa, y otros 400 en el estudio PIONEER 6, aunque la información durante más de 82 semanas (duración de la exposición máxima del estudio PIONEER 6) es muy limitada.

En el análisis conjunto de los estudios fase III (con excepción del estudio PIONEER 6), 4.116 pacientes fueron tratados con SEMA, con una media de duración de exposición próxima al año; un 74,9% de los pacientes con SEMA oral comunicaron eventos adversos (EA), frente a un 73,0% en el grupo comparador activo o placebo. La mayoría de los EA notificados en el grupo de SEMA oral fueron de carácter leve a moderado, y la mayoría dosis-dependiente (mayor porcentaje de EA en pacientes con SEMA oral 14 mg).

El 8,6% de los pacientes en los grupos SEMA oral y 9,0% en los grupos comparadores presentaron eventos adversos graves.

Hubo una mayor tasa de abandono por eventos adversos en el grupo SEMA oral (15,8 pacientes-año) que en el grupo comparador (5,8 pacientes-año). La diferencia se debió principalmente a una mayor notificación de EA gastrointestinales en el grupo de SEMA oral (náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento).

Efectos de SEMA oral en eventos cardiovasculares (14,15)

El ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular de SEMA oral en pacientes con DM2 (PIONEER 6) fue un estudio precomercialización multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad (margen no inferioridad (HR) < 1,8) de SEMA oral 14 mg frente a placebo, ambos asociados a tratamiento antidiabético estándar. Incluyó pacientes con riesgo cardiovascular elevado: edad ≥ 50 años y evidencia de enfermedad cardiovascular o renal crónica (prevención secundaria), o edad ≥ 60 años y evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular (al menos 1 factor de riesgo cardiovascular) (prevención primaria). La variable principal fue el tiempo hasta la aparición de un evento cardiovascular mayor MACE (muerte de origen cardiovascular, ictus no mortal o infarto de miocardio no mortal).

El análisis del objetivo principal del estudio se diseñó en dos etapas. La primera de ellas consistía en demostrar la no-inferioridad de SEMA oral con respecto a eventos cardiovasculares mayores (MACE). Una vez se demostrase la no inferioridad, la segunda etapa consistía en demostrar la superioridad de la variable principal.

Se incluyeron un total de 3.183 pacientes (1.591 pacientes recibieron SEMA 14 mg oral y 1.592 recibieron placebo, con o sin tratamiento antidiabético estándar asociado). La mayoría de los pacientes (98,6%) recibían tratamiento con antidiabéticos al inicio del estudio, en un 60,9% de los casos insulina con o sin otros antidiabéticos. Un 76,6% de los pacientes recibía tratamiento con metformina (14,3% en monoterapia). El tiempo medio de seguimiento fue de 15,9 meses. La edad media fue de 66 años, siendo el 84,7% de ellos mayores de 50 años con enfermedad cardiovascular o renal, el 68% hombres y el 72% de raza blanca. La HbA1c media al inicio fue de 8,2 % ($\pm 0,6\%$).

Los resultados descartan un aumento del riesgo CV asociado a SEMA oral, al demostrar la no inferioridad de SEMA oral respecto a placebo para la variable principal [HR=0,79 (IC 95% 0,57; 1,11) $p < 0,001$]. No se demostró superioridad.

Los resultados de las variables que forman parte de los eventos MACE por separado (variables secundarias exploratorias) fueron para la muerte cardiovascular HR=0,49 (IC 95% 0,27; 0,92) $p < 0,05$, para infarto de miocardio no mortal HR= 1,18 (IC 95% 0,73; 1,90) y para ictus no mortal HR=0,74 (IC 95% 0,35; 1,57). En cuanto a otras variables secundarias exploratorias, SEMA oral se asoció con menor mortalidad por cualquier causa [HR=0,51 (IC95% 0,31; 0,84)].

Eventos adversos de especial interés

El estudio del perfil de seguridad de SEMA oral se evaluó teniendo en cuenta el perfil de seguridad conocido para los aGLP-1 y en particular para SEMA, con una mayor incidencia de eventos gastrointestinales y un mayor riesgo de retinopatía diabética.

Hipoglucemia

El riesgo de hipoglucemia fue bajo con SEMA oral, aumentando cuando se utilizó en combinación con SU o insulina.

En el análisis conjunto de estudios fase III, se observó una mayor tasa de hipoglucemia con SEMA oral vs. los comparadores, en los casos de hipoglucemia grave (0,3 vs. 0,1 episodios por 100 pacientes-año), hipoglucemia clínicamente significativa (19,9 vs. 17,8 episodios por 100 pacientes-año) y de hipoglucemia asintomática (75,2 vs. 57,8 episodios por 100 pacientes-año). Hubo una mayor tasa de episodios de hipoglucemia clínicamente relevantes y graves en los pacientes de edad avanzada.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las alteraciones gastrointestinales, principalmente náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento son los efectos adversos más frecuentes de los aGLP-1, siendo éstos generalmente leves y de corta duración.

Se observaron en el 38,7% de los pacientes con SEMA oral vs. 21,0% con placebo. Los principales fueron náuseas (27,4 vs. 9,8%), diarrea (18,1 vs. 8,5%), vómitos (14,9 vs. 3,3%) y estreñimiento (10,6 vs. 4,0%), (porcentajes para SEMA oral y placebo, respectivamente). Las náuseas alcanzaron el pico a las 16 semanas reduciéndose posteriormente. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue dosis dependiente, siendo mayor con la dosis de 14 mg.

En general, la frecuencia de efectos gastrointestinales en los ensayos clínicos fue mayor en los grupos con SEMA oral que con el resto de los comparadores. En el PIONEER 4 los pacientes tratados con SEMA oral presentaron más EA que los tratados con LIRA (80,4% vs. 74,3%). Un 43,9% y 34,2% de los pacientes tratados con SEMA oral y LIRA presentaron EA gastrointestinales, de los que las náuseas (19,6% vs. 18,0%), la diarrea (15,1% vs. 10,9%), los vómitos (8,8% vs. 4,6%) y el estreñimiento (7,7% vs. 3,9%) fueron los más frecuentes.

La frecuencia de EA gastrointestinales fue mayor en el grupo de pacientes > 65 años, y en aquellos en tratamiento concomitante con insulina ± otros antidiabéticos, frente al grupo comparador.

Los EA gastrointestinales fueron la causa principal de discontinuación de tratamiento por EA. Los abandonos por causas gastrointestinales fueron del 6,9% vs. 1,1% para SEMA oral y placebo respectivamente.

Retinopatía diabética

La evaluación sistemática de las complicaciones asociadas a la retinopatía diabética (RD) se llevó a cabo en el estudio cardiovascular de SEMA sc (SUSTAIN 6), en el que se observó que las complicaciones relacionadas con RD ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con SEMA (3%) que en los que recibieron placebo (1,8%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (razón de riesgos HR=1,76, IC95% [1,11;2,78]; p=0,02). Esta tendencia fue similar para SEMA sc de 0,5 mg y 1 mg/semana. La diferencia apareció de forma temprana y persistente a lo largo del estudio y se observó para los cuatro componentes de la variable (necesidad de fotocoagulación, hemorragia del vítreo, necesidad de tratamiento intravítreo y ceguera relacionada con diabetes).

En los estudios con SEMA oral se consideró criterio de exclusión la retinopatía proliferativa o maculopatía que hubiera requerido tratamiento agudo en los 90 días previos a la aleatorización. A pesar de ello, hubo una mayor aparición de RD en los pacientes en tratamiento con SEMA oral, frente al grupo comparador, con un aumento del riesgo entre el 0,5% y 1% en el primer año. En el análisis conjunto de ensayos fase III se observó retinopatía diabética con SEMA oral en un 3,8% vs. 2,9% placebo, y en el estudio PIONEER 6, en un 7,1% de los pacientes del grupo de SEMA oral frente a un 6,3% con placebo. Fueron de intensidad leve, y no hubo un incremento de la gravedad en los grupos con SEMA oral. La mayoría de los eventos se clasificaron como RD no proliferativa, y no requirieron tratamiento.

La retinopatía ha sido identificada como riesgo importante en el Plan de Gestión de Riesgos recomendado por la EMA.

Pancreatitis

En los estudios PIONEER, tanto en los grupos de SEMA oral como en el grupo comparador, un 0,2% de los pacientes desarrollaron pancreatitis.

Alteraciones hepáticas

Los resultados en seguridad no apuntan a toxicidad hepática inducida por SEMA oral.

Alteraciones renales

Los resultados en seguridad muestran una incidencia similar de insuficiencia renal aguda en el grupo de SEMA oral frente a los comparadores, en menos de un 0,5% de los pacientes en ambos grupos.

Neoplasias

Hubo una mayor proporción de pacientes con neoplasias (malignas y no malignas) en el grupo de SEMA oral frente al resto de comparadores (6,4% frente 5,7%, respectivamente, en el total de estudios fase III); un 1,4% frente a un 1,0% fueron malignas para los mismos grupos, respectivamente. Dado que estos datos se consideraron insuficientes para una evaluación completa del riesgo de neoplasias, sobre la base del desequilibrio numérico, se consideró necesario un seguimiento de estos datos, por lo que se incluyó como riesgo potencial de especial interés en el Plan de Gestión de Riesgos recomendado por la EMA.

Inmunogenicidad

De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos tras el tratamiento con SEMA. La proporción de pacientes con un resultado positivo en el análisis de anticuerpos anti-SEMA en cualquier momento posterior al inicio del ensayo fue baja (0,5%) y, al final del ensayo, ningún paciente presentó anticuerpos neutralizantes anti-SEMA ni anticuerpos anti-SEMA con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno. Los datos no parecen apuntar a la existencia de riesgo en cuanto a la inmunogenicidad.

En el análisis conjunto de estudios fase III se notificaron eventos de hipersensibilidad en un 2,9% en el grupo de SEMA oral, frente a un 4,6% en el grupo comparador. Los eventos adversos más frecuentes fueron rash, eczema y dermatitis (todos ellos en <1,0% de los pacientes). La mayoría fueron leves o moderados, y no se relacionaron con el tratamiento. Por otro lado, en 6 casos de reacciones adversas graves de hipersensibilidad aguda no se detectaron IgE anti-SEMA.

Poblaciones especiales

La experiencia en pacientes de edad ≥ 75 años o pacientes con insuficiencia renal y hepática graves es limitada. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal. No se dispone de datos de eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años. El estudio PIONEER 5 evaluó la eficacia de SEMA oral 14 mg en pacientes con insuficiencia renal. Un 88% de los pacientes tenían una alteración renal moderada.

DISCUSIÓN

SEMA oral (Rybelsus®) está autorizada para mejorar el control glucémico en el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada con dieta y ejercicio, tanto en monoterapia cuando MET no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicación, como en asociación con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la diabetes (13).

Para poder posicionar a SEMA oral en el tratamiento actual de la DM2 es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad, sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la diabetes y su seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes.

SEMA ya estaba comercializada para el tratamiento de adultos con DM2 por vía subcutánea (sc) (Ozempic®), al igual que otros aGLP-1. SEMA oral (Rybelsus®) es el primer aGLP-1 que se administra por vía oral. Tiene una biodisponibilidad limitada (~1%) y una absorción variable, y dependiente de múltiples factores, como la cantidad de agua con la que se administra, la ingesta concomitante con alimentos o el tiempo de ayuno posterior a la administración del comprimido. Esto hace que las condiciones de administración necesarias para tomar SEMA oral requieran educar al paciente para lograr una administración adecuada y podrían dificultar la administración concomitante con otros medicamentos que deban administrarse también en ayunas.

La eficacia de SEMA oral se ha evaluado en 10 ensayos clínicos tanto en monoterapia como en terapia combinada (principalmente con MET, SU y/o insulina). Los 10 estudios incluyen 7 estudios pivotaes, 1 estudio de seguridad cardiovascular y 2 estudios en población japonesa, uno de ellos en pacientes con insuficiencia renal.

En 3 de los estudios pivotaes se evaluó la eficacia de SEMA oral sólo frente a placebo y en 4 de ellos frente a comparador activo (EMPA 25 mg, LIRA 1,8 mg o SITA 100 mg). La variable principal de eficacia fue el cambio en HbA1c con respecto al valor

basal en torno a los 6 meses en todos los estudios, excepto en uno de ellos en el que fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una HbA1c < 7% (variables subrogadas). La pérdida de peso fue variable secundaria.

Las características basales de la población incluida en los ensayos clínicos fueron variables, con una duración media de la DM2 desde 3,5 años en el estudio PINOEEER 1 hasta 14-15 años en los estudios PIONEER 5 y 8. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (entre un 53% y 96%), con una HbA1c basal media de entre 8,0% y 8,3%, y con un IMC medio elevado, de entre 31,0 y 33 kg/m².

Los estudios demostraron una reducción dosis-dependiente de los valores de HbA1c. Los resultados frente a placebo muestran reducciones de HbA1c entre 0,6-0,9% para la dosis de 3 mg, de 0,8-1,2% para la dosis de 7 mg y de entre 1,0-1,4% para la dosis de 14 mg. SEMA oral a dosis máximas (14 mg) demostró ser no inferior a LIRA 1,8 mg y superior a EMPA 25 mg y SITA 100 mg en cuanto a la reducción de la HbA1c. También a dosis de 7 mg demostró ser superior a SITA 100 mg. Se observó una reducción de peso dosis-dependiente de entre 1,2-1,5 kg, 2,2-2,4 kg y 3,1-4,4 kg, para las dosis de 3 mg, 7 mg y 14 mg de SEMA oral, respectivamente tras 26 semanas de tratamiento.

Los estudios de resultados cardiovasculares son requeridos por las agencias reguladoras y planteados con un objetivo de seguridad, aunque también pueden tener interés para valorar el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, pues se considera que tanto el control glucémico como los resultados clínicos -como puede ser la morbimortalidad cardiovascular-, son parte integral del tratamiento de DM2. Se dispone de un ensayo clínico que evalúa la seguridad cardiovascular de SEMA oral (PIONEER 6). Los resultados del estudio PIONEER 6 descartan un aumento del riesgo CV asociado al tratamiento con SEMA oral, al demostrarse la no inferioridad frente a placebo en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) [HR=0,79 (IC 95% 0,57; 1,11) p<0,001]. No se demostró superioridad en la variable principal. De los tres componentes del MACE, analizados como variables secundarias exploratorias, no hubo diferencias significativas entre SEMA oral y placebo en términos de infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal y sí en la mortalidad cardiovascular. Cabe señalar que el margen de no inferioridad definido para este estudio fue 1,8, superior al establecido en otros estudios de seguridad CV de otros aGLP-1 (en los cuales el margen fue 1,3), se considera aceptable por parte de las agencias reguladoras para los estudios de seguridad cardiovascular precomercialización de los fármacos antidiabéticos (16,17).

La seguridad cardiovascular de SEMA sc ha sido evaluada previamente en el estudio SUSTAIN 6, con el mismo objetivo principal, en el que se incluyeron un total de 3.297 pacientes durante un tiempo medio de seguimiento de 2 años. Dicho estudio demostró la no inferioridad de SEMA sc frente a placebo en términos de eventos cardiovasculares mayores (MACE) [HR=0,74 (IC 95% 0,58; 0,95) p<0,001]. A diferencia del estudio PIONEER 6, en el estudio SUSTAIN 6 solo hubo diferencias significativas en el componente de ictus no fatal. El estudio SUSTAIN 6 de seguridad cardiovascular de SEMA sc no fue diseñado para evaluar la superioridad frente a placebo, por lo que no pueden extraerse conclusiones SEMA sc al respecto.

Debido a que no se ha establecido la equivalencia en cuanto a la exposición tras la administración oral y subcutánea, se desconoce si es posible extrapolar los resultados del estudio SUSTAIN 6 a los efectos del fármaco cuando se administra por vía oral.

La seguridad cardiovascular también se ha estudiado para otros aGLP-1; los resultados de los diferentes estudios han descartado un aumento del riesgo CV asociado al tratamiento con estos

medicamentos. Así, lixisenatida (LIXI) 10-20 mcg/día o exenatida (EXE) semanal han demostrado no incrementar el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 [HR (MACE-4)=1,02 (IC 95% 0,89; 1,17); p<0,001 y HR (MACE)=0,91 (IC 95% 0,83; 1,00) (p=0,01), respectivamente], mostrando ambos la no inferioridad frente a placebo (18,19). LIRA y dulaglutida (DULA) además han demostrado superioridad frente a placebo en la reducción de eventos cardiovasculares mayores [HR (MACE)=0,87 (IC 95% 0,78; 0,97) p=0,01 y HR (MACE)=0,88 (IC 95% 0,79; 0,99) (p=0,01), respectivamente] (20,21).

Tratamiento en monoterapia

SEMA oral en monoterapia se asoció con descensos de la HbA1c de -0,6 %, -0,9 % y -1,1 % con relación a placebo para las dosis de 3 mg, 7 mg y 14 mg, respectivamente y en pacientes *naive* a tratamientos antidiabéticos. Sólo se mostraron reducciones de peso estadísticamente significativas para la dosis de 14 mg, de -2,3 kg. No se ha evaluado la eficacia de SEMA oral en monoterapia frente a comparadores activos.

A pesar de disponer de datos en monoterapia frente a placebo, SEMA oral no debería considerarse una alternativa de elección en pacientes insuficientemente controlados con dieta y ejercicio que no toleren o presenten contraindicación a MET ya que existen otras alternativas con mayor experiencia de uso y una seguridad a largo plazo más conocida.

Tratamiento combinado doble y triple

En combinación doble y triple, SEMA oral se ha comparado frente a un iDPP-4 (SITA), un aGLP-1 (LIRA), un iSGLT2 (EMPA) y placebo. Se evaluó SEMA oral con distintas combinaciones de tratamiento, incluyendo la combinación con MET, insulina basal con o sin MET y MET con o sin SU o iSGLT2. No existen comparaciones directas frente a SU.

Frente a placebo, tras 26 semanas de tratamiento, en tratamiento combinado doble o triple (en asociación con Ibasal con o sin MET), SEMA oral ha demostrado reducciones de HbA1c similares a las obtenidas en monoterapia frente a placebo, de -0,5 %, -0,9 % y -1,2 % para las dosis de 3 mg, 7 mg y 14 mg, respectivamente. Además, produjo una reducción de peso dosis-dependiente para las dosis anteriormente indicadas, de -0,9, -2,0 y -3,3 kg, respectivamente.

Frente a los comparadores activos, SEMA oral 14 mg demostró superioridad frente a EMPA 25 mg (reducción -0,4% de la HbA1c) y SITA 100 mg (reducción -0,5%). SEMA oral 14 mg fue no inferior a LIRA 1,8 mg (reducciones -0,1%). SEMA oral 7 mg fue también superior a SITA 100 mg (reducciones en torno al -0,3%). Con respecto a la reducción del peso, no hubo diferencias significativas entre SEMA oral 14 mg y EMPA 25 mg, pero sí disminuyó más en los grupos de SEMA oral 7 y 14 mg frente a SITA 100 mg, y en SEMA 14 mg frente a LIRA 1,8 mg.

No existen datos de eficacia frente a otros iDPP4 distintos de SITA, aGLP-1 distintos de LIRA, iSGLT2 distintos de EMPA o de SU, que evalúen el efecto de SEMA en tratamiento doble y/o triple.

De manera general se ha observado una eficacia dosis-dependiente de SEMA oral, con reducciones de HbA1c frente a placebo similares en pacientes en monoterapia y en terapia combinada (14). Aunque no se dispone de comparaciones directas, se ha publicado un metaanálisis en red que evalúa la eficacia y seguridad de semaglutida oral 14 mg frente a los aGLP-1 disponibles (22). Los resultados del metaanálisis muestran que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre semaglutida oral 14 mg y semaglutida sc 1 mg o 0.5mg tanto en términos de reducción de HbA1c como de peso. Además, no se puede predecir fácilmente el efecto del cambio entre SEMA oral y sc.

Poblaciones especiales

El estudio PIONEER 5 evaluó la eficacia de SEMA 14 mg oral en pacientes con insuficiencia renal. Un 88% de los pacientes tenían una alteración renal moderada. SEMA oral fue superior a placebo en el control glucémico a las 26 semanas, con una reducción en el valor de HbA1c de -0,8 % IC95% [-1,0; -0,6]. El perfil de seguridad fue comparable al observado en el análisis conjunto de estudios, aunque hubo un mayor porcentaje de pacientes con hipoglucemia sintomática en el grupo de SEMA oral que en el grupo placebo (5,5% frente a 1,9%). Los datos en insuficiencia renal grave son limitados y no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal.

Seguridad

El perfil de seguridad de SEMA oral es similar al conocido para el fármaco cuando se administra por vía sc y, en general, consistente con el de otros fármacos pertenecientes a los aGLP-1. La mayoría de los EA notificados en el grupo de SEMA oral fueron de carácter leve a moderado, y la mayoría dosis-dependiente (mayor porcentaje de EA en pacientes con SEMA oral 14 mg). Hubo una mayor tasa de abandono por eventos adversos en el grupo SEMA oral (15,8 pacientes-año) que en el grupo comparador (5,8 pacientes-año), debido principalmente a una mayor notificación de EA gastrointestinales en el grupo de SEMA oral.

SEMA oral también se ha asociado con un incremento del riesgo de RD. Este riesgo en los estudios para SEMA sc (SUSTAIN 6) fue particularmente evidente en pacientes con retinopatía diabética previa y con el uso previo de insulina (20). Sin embargo, a pesar de que en los estudios con SEMA oral se consideró criterio de exclusión retinopatía proliferativa o maculopatía que requirió tratamiento agudo en los 90 días previos a la aleatorización, hubo una mayor aparición de RD en los pacientes en tratamiento con SEMA oral frente al grupo comparador, con un aumento del riesgo entre el 0,5% y 1%, sin una relación aparente con la dosis administrada de SEMA oral. Aunque la mayoría de casos fueron leves y no requirieron tratamiento, se trata de un importante riesgo de seguridad identificado que ha sido incluido en el Plan de Gestión de Riesgos y en seguimiento post-comercialización. Este evento se ha relacionado con otros fármacos del mismo grupo (EXE, LIRA), si bien en estos casos el efecto fue transitorio. En el caso de SEMA oral no se disponen de datos a largo plazo para determinar si es reversible. En el momento actual existe en marcha un ensayo clínico de 5 años (FOCUS) para determinar los efectos a largo plazo en la retinopatía diabética del tratamiento con semaglutida subcutánea (23), cuyos resultados serán también relevantes para evaluar el riesgo de RD con SEMA oral.

Se observaron neoplasias malignas y no malignas en el 6,4% y 5,7% de los pacientes respectivamente. Dado que un número limitado de pacientes fueron tratados durante 18 meses o más en los ensayos clínicos en fase III, los datos disponibles actualmente son insuficientes para evaluar el riesgo de neoplasias. Por ello, están incluidas como un efecto adverso de especial interés en el Plan de Gestión de Riesgos de la EMA.

CONCLUSIÓN

La elección del tratamiento antidiabético, dentro de las alternativas disponibles entre las que se encuentra SEMA oral, vendrá determinado por la necesidad en la reducción de HbA1c, las comorbilidades del paciente y por el perfil de seguridad de cada una de ellas, entre otros factores.

SEMA oral es el primer aGLP-1 administrado por vía oral autorizado. Los estudios pivotaes se han realizado en pacientes con IMC medio ≥ 31 kg/m². A dosis de 14 mg/día ha mostrado un efecto comparable a LIRA 1,8 mg en la reducción de HbA1c, y

superioridad en esta misma variable frente a EMPA 25 mg y SITA 100 mg. SEMA oral 7 mg también ha mostrado superioridad frente a SITA 100 mg. Con respecto a las variables secundarias, SEMA oral ha demostrado una reducción de peso dosis-dependiente de entre 1,2 y 4,4 kg. A la dosis de 14 mg, SEMA obtuvo reducciones superiores a SITA 100 mg y a LIRA sc 1,8 mg y similares a EMPA 25 mg.

Los resultados de seguridad muestran un perfil comparable al conocido previamente para SEMA sc y otros fármacos del mismo grupo terapéutico, siendo los eventos adversos gastrointestinales los más frecuentes y los que en mayor medida ocasionaron la discontinuación del tratamiento. Del perfil de eventos adversos destaca la aparición de RD. En cuanto al riesgo de neoplasias, la duración corta de los estudios se considera insuficiente para hacer una evaluación completa, por lo que se encuentra en seguimiento post-comercialización.

Con respecto a la RD, en los estudios con SEMA oral hubo una mayor aparición de RD en los pacientes en tratamiento con SEMA oral frente al grupo comparador y no se puede descartar un efecto deletéreo de SEMA sobre la RD. En los pacientes con RD previa deberá valorarse el tratamiento con otras alternativas y en los que se decida el tratamiento con SEMA oral se deberá tener precaución a la hora de utilizarlo y vigilar estrechamente al paciente.

Respecto a la seguridad cardiovascular, se dispone de los resultados del ensayo PIONEER 6, que demuestran que SEMA oral no tiene un efecto negativo sobre la aparición de MACE. Sin embargo, otros análogos del GLP-1 como LIRA sc 1,8 mg/día y DULA sc 1,5 mg/semana han demostrado superioridad frente a placebo en esta variable.

La vía de administración oral de SEMA supone una ventaja en relación a otros GLP-1. Sin embargo, las condiciones de administración necesarias para tomar SEMA oral (tomar con el estómago vacío y ayuno previo de 6 horas, con 120 ml de agua y sin ingesta en media hora posterior ni de alimentos ni de otros medicamentos) requieren educar al paciente para lograr una administración adecuada y podrían conllevar dificultades en la toma de la medicación en el caso de que un paciente requiera otros tratamientos que se deban administrar en ayunas.

En definitiva, SEMA oral se puede considerar una opción de tratamiento en los siguientes casos:

- Tratamiento combinado doble con MET: en los casos en los que se considere apropiado el uso de un GLP-1 añadido a MET y siempre y cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de MET + SU. SEMA oral + MET representa una alternativa de tratamiento oral a otros análogos del GLP-1 de administración sc, de la misma manera que podrían ser alternativas las combinaciones dobles de MET + otros ADO o insulina.

En tratamiento combinado triple: SEMA oral, en combinación con MET + SU o con otros ADO cuando las SU están contraindicadas, representa una alternativa de tratamiento a los otros análogos de GLP-1 de administración sc, a los otros ADO o a insulina.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC

REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para **RYBELSUS**[®] (semaglutida oral) limitando su dispensación mediante visado, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas obesas con un índice de masa corporal igual o mayor de 30Kg/m² y en terapia combinada con otros*

antidiabéticos (no en monoterapia), incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

*La elección entre **RYBELSUS**® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia*

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011; 55 (1): 88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html>. Acceso: Julio 2020.
3. World Health Organization. Global report on Diabetes. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1. Acceso: Julio 2020.
4. Gomez-Peralta F, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.004>
5. Davies *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care Publish Ahead of Print*, published online October 4, 2018. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
6. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. International Diabetes Federation. 2017. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/guidelines.html>. (Consultado julio 2020).
7. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2020;43: Supplement 1.
8. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica.* 2020;11:41-76. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
9. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/versiones_previas.html. (Consultado julio 2020).
10. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI *et al.* Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 18;4.
11. Azoulay L, Suissa S. Sulphonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40:706-714
12. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jan;3(1):43-51
13. Ficha Técnica de Rybelsus®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_es.pdf (Consultado julio 2020).
14. EPAR de Rybelsus®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf (Consultado julio 2020).
15. Husain M *et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):841-851.
16. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008
17. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012.
18. Pfeffer M *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57.
19. Holman RR *et al.* Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. 2016. *N Eng J Med* 375;4: (311-322).
21. Gerstein H. *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121-30.
22. Nuhoh S, Gupta J, Hansen BB, Fletcher-Louis M, Dang-Tan T, Paine A. Orally Administered Semaglutide Versus GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1–2 Oral Antidiabetics: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2019;10:2183-99.
23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811561> (Consultado septiembre 2020).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Comunidad Autónoma de Murcia

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Federación Española de Diabetes, el Foro Español de Diabetes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMED.