

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Ozempic®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 20/2019. V1

Fecha de publicación: 10 de junio de 2019†

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que se asocia a largo plazo a diversas complicaciones multiorgánicas, tanto micro como macrovasculares, y cuya prevalencia va en aumento en las últimas décadas. Recientemente, 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).

Un control metabólico deficitario, se asocia a un aumento de las complicaciones crónicas, siendo además 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 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, el primer escalón farmacológico consiste en el inicio de tratamiento con 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. Habitualmente, cuando el uso de MET, junto con las modificaciones del estilo de vida, no son suficientes para lograr un control adecuado‡, el siguiente escalón terapéutico consiste en añadir una sulfonilurea (SU), tras revisar la adherencia al tratamiento. 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, 8, 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 (4-7).

## SEMAGLUTIDA (OZEMPIC®)

Semaglutida (SEMA) está indicada en el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada con dieta y ejercicio:

- en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicación a la misma.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 25 de septiembre de 2018.

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

- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

SEMA se administra por vía subcutánea, una vez por semana, a cualquier hora del día con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada es de 0,25 mg de SEMA una vez por semana. Después de cuatro semanas se debe incrementar la dosis a 0,5 mg/semana. Transcurridas al menos 4 semanas con una dosis de 0,5 mg semanales, ésta se puede incrementar a 1 mg/semana. No se recomiendan dosis semanales superiores a 1 mg.

Si SEMA se administra conjuntamente con MET o una tiazolidindiona, las dosis de éstas 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 automonitorización de la glucemia capilar para ajustar la dosis de SU o insulina.

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

Ozempic® está disponible en pluma precargada con 0,25 mg en 1,5 ml, 0,5 mg en 1,5 ml y 1 mg en 3 ml de solución.

## Farmacología (11)

SEMA es un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-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 de aproximadamente 1 semana, por lo que su administración es semanal. El mecanismo principal de prolongación de la vida media es 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 dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-4).

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

### Poblaciones especiales

La experiencia en pacientes de edad  $\geq 75$  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 (11,12)

La eficacia de SEMA se basa en cinco estudios pivotaes fase III, aleatorizados, paralelos y multicéntricos. Los grupos de comparación fueron como se describen: SEMA en monoterapia vs placebo (SUSTAIN 1); SEMA + MET vs sitagliptina (SITA) + MET (SUSTAIN 2); SEMA + MET vs sulfonilurea (SU) vs exenatida (EXE) + MET  $\pm$  SU (SUSTAIN 3); SEMA + MET  $\pm$  SU vs insulina glargina (IGLAR) + MET  $\pm$  SU (SUSTAIN 4); SEMA + Insulina basal (Ibasal)  $\pm$  MET vs placebo + Ibasal  $\pm$  MET (SUSTAIN 5). Posteriormente se ha publicado el ensayo fase III abierto en combinación con MET vs dulaglutida (DULA) + MET (SUSTAIN 7).

Los estudios controlados frente a placebo (SUSTAIN 1 y 5) así como el estudio comparado frente a SITA (SUSTAIN 2) fueron doble ciego; los estudios comparativos frente a EXE, IGLAR y DULA fueron abiertos (SUSTAIN 3, 4 y 7 respectivamente).

Los estudios en fase III incluyeron pacientes naïve a tratamiento antidiabético (SUSTAIN 1), pacientes no suficientemente controlados con MET (SUSTAIN 2 y 7) y MET $\pm$ SU (SUSTAIN 3 y 4), y pacientes no suficientemente controlados con insulina basal (Ibasal)  $\pm$  MET (SUSTAIN 5).

Los criterios de exclusión principales fueron: historia de pancreatitis aguda idiopática o crónica, historia de carcinoma medular

de tiroides o tumores neuroendocrinos, evento cerebrovascular o coronario agudo 90-180 días antes de la aleatorización, insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA, retinopatía proliferativa o maculopatía que requieran tratamiento y diagnóstico de neoplasia maligna en los últimos 5 años.

La variable principal de eficacia en estos estudios fue el cambio en hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto al valor basal a las 30 semanas para los estudios SUSTAIN 1, 4 y 5, a la semana 40 para el estudio SUSTAIN 7 y a las 56 semanas para los estudios SUSTAIN 2 y 3. En los estudios pivotaes se incluyeron un total de 3.918 pacientes con DM2.

#### Estudios controlados con placebo

- SUSTAIN 1

Se incluyeron 388 pacientes, de los cuales el 54% eran hombres. La edad promedio fue de 53,7 años y la duración media de la DM2 de 4,2 años. El 64% y 21% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,05% (6,40-10,30), con un peso medio basal de 91,9 kg y un índice de masa corporal (IMC) medio de 32,9 kg/m<sup>2</sup>.

El objetivo fue demostrar la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 0,5 mg ó 1 mg de SEMA en monoterapia vs placebo tras 30 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2, no controlados con dieta y ejercicio y naïve a tratamiento. Los resultados se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Eficacia del estudio SUSTAIN 1: SEMA vs placebo en pacientes con DM2 naïve tratamiento**

SUSTAIN 1			
	SEMA 0,5 mg (n=128)	SEMA 1 mg (n=130)	Placebo (n=129)
HbA1c (%) basal	8,1	8,1	8,0
<b>Variable primaria</b>			
Cambio en HbA1c (%) semana 30	-1,45	-1,55	-0,02
Diferencia vs placebo	-1,43 (-1,71;-1,15)	-1,53 (-1,81;-1,25)	-

Como variables secundarias un 66%, 65% y 19% de los pacientes alcanzaron valores de HbA1c <7% sin episodios de hipoglucemia sintomática y sin ganancia de peso, en los grupos SEMA 0,5 y 1 mg/semana y placebo, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (razón de riesgo de SEMA para dosis de 0,5 mg/semana y 1 mg/semana vs placebo OR=12,69 IC95% [6,57;24,52] y OR=12,45 IC95% [6,46;23,99], respectivamente). La reducción en el peso fue de -3,7, -4,5 y -1 Kg, para las dosis de SEMA 0,5 mg, 1 mg y placebo, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (diferencia de SEMA para dosis de 0,5 mg/semana y 1 mg/semana vs placebo -2,8 Kg IC95% [-3,9;-1,6] y -3,6 Kg IC95% [-4,7;-2,4], respectivamente).

- SUSTAIN 5

Se incluyeron 397 pacientes, de los cuales el 56% eran hombres. La edad promedio fue de 58,8 años y la duración de la DM2 de 13,3 años. El 78% y 17% eran de raza blanca y asiática, respectivamente.

La HbA1c basal media fue de 8,37% (6,80-11,10), con un peso medio basal de 91,7 kg y un IMC medio de 32,2 kg/m<sup>2</sup>.

El objetivo fue demostrar la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 1 mg y 0,5 mg de SEMA vs placebo tras 30 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 y tratamiento con Ibasal ± MET. Los resultados se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Eficacia del estudio SUSTAIN 5: SEMA vs placebo en pacientes con DM2 en tratamiento con Ibasal**

SUSTAIN 5			
	SEMA 0,5 mg/semana +Ibasal (n=132)	SEMA 1 mg/semana +Ibasal (n=131)	Placebo semanal +Ibasal (n=133)
HbA1c (%) basal	8,4	8,3	8,4
<b>Variable primaria</b>			
Cambio en HbA1c (%) semana 30	-1,45	-1,85	-0,09
Diferencia vs placebo	-1,35 (-1,61;-1,10)	-1,75 (-2,01;-1,50)	-

Como variables secundarias, un 54%, 67% y 7% de los pacientes alcanzaron valores de HbA1c <7% sin episodios de hipoglucemia sintomática y sin ganancia de peso, en los grupos SEMA 0,5 y 1 mg/semana y placebo, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (razón de riesgo de SEMA para dosis de 0,5 mg/semana y 1 mg/semana vs placebo OR=17,90 IC95% [8,26;38,78] y OR=29,93 IC95% [13,65;65,61], respectivamente). La reducción en el peso fue de -3,7, -6,4 y -1,4 Kg, para las dosis de SEMA 0,5 mg, 1 mg y placebo, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (diferencia de SEMA para dosis de 0,5 mg/semana y 1 mg/semana vs placebo -2,3 Kg IC95% [-3,3;-1,3] y -5,1 Kg IC95% [-6,1;-4,0], respectivamente).

#### Estudios en terapia combinada frente a comparador activo

- SUSTAIN 2

Se incluyeron 1.231 pacientes, de los cuales el 51% eran hombres. La edad promedio fue de 55,1 años y la duración media de la DM2 de 6,6 años. El 69% y 25% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,07% (5,90-11,40), con un peso medio basal de 89,5 kg y un IMC medio de 32,5 kg/m<sup>2</sup>.

El objetivo fue demostrar la no inferioridad (NI) (margen NI 0,3%) y la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 0,5 mg y 1 mg de SEMA vs SITA 100 mg/día tras 56 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 y en tratamiento con MET. Los resultados se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. Eficacia del estudio SUSTAIN 2: SEMA vs SITA 100 mg/día en pacientes con DM2 en tratamiento con MET.**

SUSTAIN 2			
	SEMA 0,5 mg/semana +MET (n=409)	SEMA 1 mg/semana +MET (n=409)	SITA 100 mg/día +MET (n=407)
HbA1c (%) basal	8,0	8,0	8,2
<b>Variable primaria</b>			
Cambio en HbA1c (%) semana 56	-1,32	-1,61	-0,55
Diferencia vs SITA	-0,77 (-0,92;-0,62)	-1,06 (-1,21;-0,91)	-

Como variables secundarias, un 63%, 74% y 27% de los pacientes alcanzaron valores de HbA1c <7% sin episodios de hipoglucemia sintomática y sin ganancia de peso, en los grupos SEMA 0,5 y 1 mg/semana y SITA, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (razón de riesgo de SEMA para dosis de 0,5 mg/semana y 1 mg/semana vs SITA OR=4,84 IC95% [3,51;6,68] y OR=9,52 IC95% [6,75;13,43], respectivamente). La reducción en el peso fue de -4,3, -6,1 y -1,9 Kg, para las dosis de SEMA 0,5 mg, 1 mg y SITA, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (diferencia de SEMA para dosis de 0,5 mg/semana y 1 mg/semana vs SITA -2,4 Kg IC95% [-3,1;-1,6] y -4,2 Kg IC95% [-4,9;-3,5], respectivamente).

- **SUSTAIN 3**

Se incluyeron 813 pacientes, de los cuales el 55% eran hombres. La edad promedio fue de 56,6 años y la duración de la DM2 de 9,2 años. El 84% y 2% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,35% (6,50-11,20), con un peso medio basal de 95,8 kg y un IMC medio de 33,8 kg/m<sup>2</sup>.

El objetivo fue demostrar la no inferioridad (margen NI 0,3%) y la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 1 mg de SEMA vs 2 mg semanales de EXE tras 56 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 y en tratamiento con MET±SU. Los resultados se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4. Eficacia del estudio SUSTAIN 3: SEMA 1 mg vs EXE 2 mg en pacientes con DM2 en tratamiento con MET±SU.**

SUSTAIN 3		
	SEMA 1 mg/sem. +MET±SU (n=404)	EXE 2 mg/sem. +MET±SU (n=405)
HbA1c (%) basal	8,4	8,3
<b>Variable primaria</b>		
Cambio en HbA1c (%) semana 56	-1,54	-0,92
Diferencia vs EXE	-0,62 (-0,8;-0,44)	-

Como variables secundarias, un 57% y 29% de los pacientes alcanzaron valores de HbA1c <7% sin episodios de hipoglucemia sintomática y sin ganancia de peso, en los grupos SEMA y EXE, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (razón de riesgo de SEMA vs EXE OR=4,03 IC95% [2,90;5,59]. La reducción en el peso fue de -5,6 y -1,9 Kg, para las dosis de SEMA y EXE, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (diferencia de SEMA vs EXE -3,8 Kg IC95% [-4,6;-3,0]).

- **SUSTAIN 4**

Se incluyeron 1.089 pacientes, de los cuales el 53% eran hombres. La edad promedio fue de 56,5 años y la duración media de la DM2 de 8,6 años. El 77% y 11% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,17% (5,50-11,70), con un peso medio basal de 93,5 kg y un IMC medio de 33,0 kg/m<sup>2</sup>.

El objetivo fue demostrar la no inferioridad (margen NI 0,3%) y la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 0,5 mg y 1 mg de SEMA vs IGLAR diaria tras 30 semanas de tratamiento en pacientes con DM2 y en tratamiento con MET±SU, que no habían recibido insulina previamente. Los resultados se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Eficacia del estudio SUSTAIN 4: SEMA /semana vs IGLAR en pacientes con DM2 en tratamiento con MET±SU.**

SUSTAIN 4			
	SEMA 0,5 mg/semana +MET±SU (n=362)	SEMA 1 mg/semana +MET±SU (n=360)	IGLAR diaria +MET±SU (n=360)
HbA1c (%) basal	8,1	8,3	8,1
<b>Variable primaria</b>			
Cambio en HbA1c (%) semana 30	-1,21	-1,64	-0,83
Diferencia vs IGLAR	-0,38 (-0,52;-0,24)	-0,81 (-0,96;-0,67)	-

Como variables secundarias, un 47%, 64% y 16% de los pacientes alcanzaron valores de HbA1c <7% sin episodios de hipoglucemia sintomática y sin ganancia de peso, en los grupos SEMA 0,5 y 1 mg/semana e IGLAR, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (razón de riesgo de SEMA para dosis de 0,5 mg/semana y 1 mg/semana vs IGLAR OR=5,39 IC95% [3,72;7,81] y OR=12,88 IC95% [8,73;19,02], respectivamente). La modificación en el peso fue de -3,5, -5,2 y +1,2 Kg, para las dosis de SEMA 0,5 mg, 1 mg e IGLAR, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (diferencia de SEMA para dosis de 0,5 mg/semana y 1 mg/semana vs IGLAR -4,6 Kg IC95% [-5,3; -4,0] y -6,3 Kg IC95% [-7,0;-5,7], respectivamente).

Posteriormente a su autorización se ha publicado el ensayo SUSTAIN 7.

- **SUSTAIN 7 (13)**

Ensayo clínico fase IIIb abierto en el que se aleatorizó a pacientes en monoterapia con MET para añadir tratamiento con SEMA o DULA, ambos de administración semanal.

Se incluyeron 1.201 pacientes, de los cuales el 55% eran hombres. La edad promedio fue de 55,5 años con una duración media de la DM2 de 7,4 años. El 77,5% y 16% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA1c basal media fue de 8,22%, con un peso medio basal de 95,2 kg y un IMC medio de 33,5 kg/m<sup>2</sup>.

El objetivo fue demostrar la no inferioridad (margen NI 0,4%) en el control glucémico y la superioridad en el control glucémico y en la reducción de peso tras la administración semanal de 0,5 mg y 1 mg de SEMA vs DULA 0,75 y 1,5 mg, en pacientes con DM2 mal controlados en monoterapia con MET. Los resultados se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6. Eficacia del estudio SUSTAIN 7: SEMA /semana vs DULA/semana en pacientes con DM2 en tratamiento con MET.**

SUSTAIN 7				
	SEMA 0,5 mg/semana +MET (n=301)	DULA 0,75 mg/semana +MET (n=299)	SEMA 1 mg/semana +MET (n=300)	DULA 1,5 mg/semana +MET (n=299)
HbA1c (%) basal	8,3	8,2	8,2	8,2
<b>Variable primaria</b>				
Cambio en HbA1c (%) semana 40	-1,5	-1,1	-1,8	-1,4
Diferencia SEMA 0,5 vs DULA 0,75	-0,40 (-0,55;-0,25)		-	
Diferencia SEMA 1 vs DULA 1,5			-0,41 (-0,57;-0,25)	

Como variables secundarias, se valoró el porcentaje de pacientes que alcanzó valores de HbA1c <7% sin episodios de hipoglucemia sintomática y sin ganancia de peso. El 64% vs 44% con SEMA 0,5 mg y DULA 0,75 mg, (OR=2,65 IC95% [1,81-3,87]) y 74% vs 58% con SEMA 1 mg y DULA 1,5 mg, (OR=2,15 IC95% [1,45-3,19]) alcanzaron dicho objetivo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Además, se demostró la superioridad de SEMA vs DULA. Se valoró también la modificación en el peso que fue de -4,6 y -2,3 Kg, para las dosis de SEMA 0,5 mg y DULA 0,75 mg, (diferencia estimada entre SEMA 0,5 mg y DULA 0,75 mg -2,26 Kg IC95% [-3,02 a -1,51]) y de -6,5 y -3,0 Kg, para las dosis de SEMA 1 mg y DULA 1,5 mg, (diferencia estimada entre SEMA 1 mg y DULA 1,5 mg -3,55 Kg IC95% [-4,32 a -2,78]), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Se dispone de otro estudio que compara la eficacia de SEMA, con o sin MET, frente a liraglutida (LIRA de administración diaria), un GLP-1 de acción no prolongada. La característica de este estudio es que las dosis utilizadas de SEMA fueron diarias (0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg y 0,3 mg), por lo que a pesar de que los resultados en cuanto a control de HbA1c parecen favorables a SEMA, resulta difícil extraer conclusiones ya que no es posible establecer una correlación con las dosis reales recomendadas (0,5 y 1 mg/semana) (17).

### Seguridad (11,12)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron los datos de los 5 estudios en fase III (SUSTAIN 1, 2, 3, 4 y 5), así como los resultados de los dos estudios de seguridad en fase III en población japonesa (estudios 4091 y 4092) y los resultados del estudio de seguridad cardiovascular (SUSTAIN 6).

El ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo en pacientes con DM2 (SUSTAIN 6), fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Incluyó pacientes con riesgo cardiovascular elevado: edad ≥50 años y evidencia de enfermedad cardiovascular o edad ≥60 años y evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular (al menos 1 factor de riesgo cardiovascular). Los pacientes podían ser naïve a tratamiento antidiabético, estar tratados con 1 ó 2 ADO ± insulina basal o mixta. Además, debían presentar valores de HbA1c basal ≥7,0%.

Se incluyeron un total de 3.297 pacientes (826 y 822 pacientes recibieron 0,5 mg y 1 mg de SEMA, respectivamente y 1.649 recibieron placebo, con o sin tratamiento antidiabético estándar asociado). El tiempo medio de seguimiento fue de 2 años (104 semanas). La edad media fue de 64,6 años, siendo el 49% de ellos mayores de 65 años, el 61% hombres y el 83% de raza blanca. La HbA1c media al inicio fue de 8,7%.

La exposición total a SEMA fue de 2.172 pacientes/año (n=3.150) en los estudios en fase III y 2.932 pacientes/año (n=1.642) en el estudio de seguridad cardiovascular.

En los estudios en fase III, el 70% de los pacientes comunicaron eventos adversos, siendo esta proporción superior en los grupos SEMA 0,5 mg y 1 mg que en los comparadores (73,4% y 72,7% vs 68,7%, respectivamente). La mayoría de ellos fueron de carácter leve a moderado. Los EA más comunes fueron los gastrointestinales (náuseas, diarrea y vómitos). Aproximadamente el 6% de los pacientes en los grupos SEMA y 4,4% en los grupos comparadores presentaron eventos graves.

### Eventos adversos de especial interés

#### Hipoglucemia

No se observaron episodios de hipoglucemia grave, definida como aquella que requiere ayuda de otra persona, cuando SEMA se utilizó en monoterapia. Se observó principalmente cuando ésta se utilizó asociada a SU (1,2% de los sujetos, 0,03 episodios/paciente/año) o insulina (1,5% de los sujetos, 0,02 episodios/paciente/año). Se observaron pocos episodios (0,1% de los sujetos, 0,001 episodios/paciente/año) al administrar SEMA en combinación con otros ADOs distintos de SU.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Las alteraciones gastrointestinales, principalmente náuseas, vómitos y diarrea son los efectos adversos más frecuentes de los análogos del GLP-1, siendo éstos generalmente de corta duración. La frecuencia de efectos gastrointestinales en los ensayos clínicos fue mayor con ambas dosis de SEMA que con el resto de comparadores (incluidos EXE y DULA). En los pacientes tratados con 0,5 mg y 1 mg de SEMA, se produjeron náuseas en el 17% y 19%, diarrea en un 12,2% y 13,3% y vómitos en un 6,4% y 8,4%, respectivamente. La mayoría de los episodios fueron leves a moderados en cuanto a gravedad y de corta duración. Los pacientes con mayor exposición a SEMA, es decir pacientes con peso corporal e IMC bajos, mujeres y asiáticos presentaron más efectos adversos gastrointestinales que aquellos con una menor exposición al fármaco.

Los episodios se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento y causaron interrupción del tratamiento en un 3,9% y 5,9% de los pacientes con SEMA 0,5 y 1 mg, respectivamente frente a un 0,9% en los grupos comparadores.

#### Retinopatía diabética

La evaluación sistemática de las complicaciones asociadas a la retinopatía diabética (RD) se llevó a cabo en el estudio cardiovascular y no en los estudios en fase III. 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 significativa (razón de riesgos HR=1,76, IC95% [1,11;2,78]; p=0,02). Esta tendencia fue similar para ambas dosis de SEMA. Esta 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 comparación con la población total, los pacientes que presentaron complicaciones asociadas a RD se caracterizaron por una mayor duración de la diabetes (17,53 años), valores basales elevados de HbA1c (9,37%), tratamiento basal con insulina (75,9%) y RD previa (83,5%).

Se identificó como grupo más específico de riesgo de complicaciones relacionadas con la RD tras la utilización de SEMA a aquellos pacientes con retinopatía conocida y tratamiento previo con insulina (NNH para RD 29). Sin embargo, en la población global del estudio el NNH fue de 77. En pacientes sin retinopatía diabética previa o sin uso previo de insulina, la frecuencia de complicaciones asociadas a retinopatía diabética fue baja y similar entre SEMA y placebo (NNH 456).

Inicialmente se asoció retinopatía con bajadas más marcadas de HbA1c, sin embargo, posteriormente se observó que SEMA se asocia con retinopatía en pacientes con reducciones pequeñas de la HbA1c, y con ambas dosis de SEMA, por lo que no se puede descartar un efecto deletéreo de SEMA en la retina independiente de su efecto sobre los niveles de glucosa.

#### *Pancreatitis*

En el estudio cardiovascular el número de pacientes que presentó pancreatitis aguda fue comparable entre ambos grupos (8 pacientes en SEMA vs 10 pacientes en placebo). Sin embargo, en los estudios en fase III, sólo se observó pancreatitis en 8 pacientes con SEMA, 3 con EXE y en ningún paciente con placebo. No hubo repercusiones graves en ninguno de los casos.

Los valores de amilasa y lipasa pancreáticas aumentaron con SEMA, pero estos incrementos fueron poco predictores de pancreatitis.

#### *Enzimas hepáticas*

En los estudios fase III hubo más pacientes con elevación de ALT y AST por encima de 5 y 10 veces el límite superior de normalidad con SEMA en comparación con los grupos comparadores.

#### *Neoplasias*

Tanto en el estudio cardiovascular (HR=1,35 IC95% [0,99;1,84] como en los estudios en fase III (HR=1,14 IC95% [0,73;1,78]) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de neoplasias benignas entre SEMA y sus comparadores.

El número de neoplasias malignas fue bajo y tanto en el estudio cardiovascular como en los fase III y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre SEMA y placebo (HR=0,94 IC95% [0,67;1,32]; p=0,7228 para el estudio cardiovascular y HR=1,61 IC95% [0,74;3,49]; p=0,2264, para los estudios en fase III).

No se identificaron casos de carcinoma medular de tiroides durante el desarrollo de los ensayos. De forma similar a lo que ocurre con otros agonistas GLP-1, también se observó efecto carcinogénico en roedores, no evidenciado en los ensayos clínicos. Sin embargo, la duración de la exposición es relativamente corta en relación a la latencia esperada para el desarrollo de carcinoma medular de tiroides.

El carcinoma de páncreas se considera un riesgo potencial incluido en el plan de gestión de riesgos. En el caso de SEMA, la incidencia de carcinoma de páncreas fue baja (5 casos, de los cuales 3 fueron

malignos y 2 benignos). Esta incidencia no pareció ser diferente a la de placebo o comparadores empleados en los estudios (7 casos, de los cuales 6 fueron malignos y 1 benigno). Sin embargo, el tiempo de seguimiento de sólo 2 años se considera relativamente corto.

#### *Eventos relacionados con la vesícula biliar*

En el estudio cardiovascular, la proporción de pacientes con eventos adversos relacionados con la vesícula biliar fue similar entre los pacientes que recibieron SEMA (0,5 mg: 3,5%; 1 mg: 3,2%) y placebo (3,4%). Sin embargo, en los estudios en fase III, éstos se comunicaron con más frecuencia en los pacientes que recibieron SEMA (0,5 mg: 1,3%; 1 mg: 1,7%), que en los grupos comparadores (0,8%). Esta diferencia fue principalmente debida a colelitiasis (1,0% y 0,6% para SEMA 0,5 mg y 1 mg, respectivamente y 0% en los comparadores).

La incidencia de colelitiasis por SEMA en los estudios en fase III y cardiovascular fue inferior o similar a la incidencia de colelitiasis en pacientes con DM2 en general (1,2 eventos/100 pacientes/año).

#### *Inmunogenicidad*

Los principales eventos relacionados con la inmunogenicidad fueron rash, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis y eczema, y se produjeron en proporción similar en los grupos SEMA y placebo.

En el estudio cardiovascular y los estudios en fase III el 1-2% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-SEMA. No se identificaron efectos en relación a la inmunogenicidad y la exposición a SEMA, HbA1c o perfil de seguridad del fármaco. Sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo del desarrollo de anticuerpos.

#### *Reacciones en el lugar de la inyección*

Las reacciones en el lugar de la inyección, principalmente erupción o eritema en el área de inyección, se comunicaron en el 0,6% y el 0,5% de los pacientes tratados con SEMA 0,5 mg y 1 mg, respectivamente. De forma general se consideraron leves. En el ensayo frente a EXE se observaron menos reacciones en el lugar de inyección con SEMA (1,2% vs 22,0%).

#### *Interrupción por acontecimiento adverso*

La interrupción de tratamiento por acontecimientos adversos fue del 6,1% y 8,7% de los pacientes tratados con 0,5 mg y 1 mg de SEMA, respectivamente vs el 1,5% de los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes que causaron la interrupción del tratamiento fueron de tipo gastrointestinal. La interrupción del tratamiento por acontecimiento adverso de tipo gastrointestinal para los comparadores activos en los ensayos en fase III fue del 0,2% para SITA (SUSTAIN 2), 2,2% para EXE (SUSTAIN 3) y 0% para IGLAR (SUSTAIN 4).

#### *Seguridad cardiovascular*

El objetivo principal del ensayo SUSTAIN 6 fue demostrar la no inferioridad (margen de no inferioridad 1,8) de SEMA frente a placebo con respecto a eventos cardiovasculares mayores (MACE: muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal). La HR para la variable primaria fue de 0,74 (IC 95% 0,58; 0,95) p<0,001, comparado con placebo (ambos asociados al tratamiento antidiabético estándar), mostrando este resultado la no inferioridad frente a placebo. Los resultados de las variables que forman parte de los eventos MACE por separado fueron para la muerte cardiovascular HR 0,98 (IC 95% 0,65;1,48), para infarto de miocardio no mortal HR 0,74 (IC 95% 0,51;1,08) y para ictus no mortal se obtuvo un HR 0,61 (IC 95% 0,38; 0,99).

La diferencia encontrada en la variable MACE fue principalmente debida a una reducción de los eventos infarto de miocardio no mortal y al ictus no mortal, que contribuyeron al efecto global favorable de SEMA. Hubo diferencias basales de ictus previo

a favor de SEMA en relación a placebo (14% vs 15,8%), sin embargo, es poco probable que las diferencias en esta distribución basal hayan afectado al resultado MACE global de una forma relevante, ya que el análisis ajustado por ictus previo fue consistente con el resultado MACE global.

Los resultados de seguridad cardiovascular por subgrupos fueron consistentes con los resultados MACE globales. No hubo diferencias en los subgrupos edad, sexo, raza, etnia, región, HbA1c basal, duración de la diabetes, evidencia de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal e IMC basal.

## DISCUSIÓN

SEMA (Ozempic®) está indicada para el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada, 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 (11).

Para poder posicionar a SEMA 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 seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes. Actualmente MET sigue siendo el primer escalón en el tratamiento cuando las medidas dietéticas, acompañadas de ejercicio, no logran un control glucémico (14).

La práctica clínica en el tratamiento de la DM2 habitualmente lleva a añadir fármacos de forma escalonada cuando no es posible el control glucémico con sólo uno de ellos. Para aquellos pacientes que no logran alcanzar los objetivos de control metabólico a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en añadir un tercer fármaco o iniciar insulino terapia. La elección del fármaco a añadir se realizará de manera individualizada, escalonada y teniendo en cuenta las características del paciente y el momento evolutivo de la enfermedad (4-7).

La eficacia de SEMA se ha evaluado en 6 ensayos clínicos tanto en monoterapia como en terapia combinada (principalmente con MET, SU y/o insulina). En estos estudios, SEMA se comparó con insulina basal (IGLAR), con un IDPP-4 (SITA) y con dos GLP-1 de acción prolongada (EXE y DULA) y con otro GLP-1 de acción prolongada (LIRA). No se han llevado a cabo estudios que comparen SEMA frente a SU. Tampoco estudios en combinación con IDPP-4, ya que el mecanismo de acción de éstos y de SEMA es a través del efecto incretina, ni en combinación con SGLT-2 ya que en el momento del inicio del desarrollo clínico éstos no estaban comercializados.

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento evalúan la eficacia de SEMA mediante la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). Los estudios demostraron que el tratamiento con SEMA a dosis de 0,5 mg y 1 mg/semanales mejora el control glucémico, en términos de reducción en HbA1c, tras 30, 40 ó 56 semanas de tratamiento. Dicha mejora se consideró clínicamente relevante.

Además, se dispone de un ensayo clínico que evalúa la seguridad cardiovascular de SEMA (SUSTAIN 6). Dicho estudio demostró la no inferioridad de SEMA frente a placebo en términos de eventos cardiovasculares mayores (MACE) [HR=0,74 (IC 95% 0,58; 0,95) p<0,001]. A pesar de que SEMA se asoció a un menor riesgo de eventos cardiovasculares que placebo, la muerte cardiovascular fue similar entre ambos grupos de tratamiento, lo cual podría ser debido a la relativa corta duración del estudio [HR 0,98 (IC 95% 0,65;1,48)]. Fueron los otros dos componentes del MACE (infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) los que contribuyeron al

efecto global favorable de SEMA. Los resultados no indican que SEMA tenga un efecto beneficioso o negativo sobre la muerte cardiovascular y no cardiovascular.

La seguridad cardiovascular también se ha estudiado para otros agonistas GLP-1. De esta forma, la seguridad cardiovascular de liraglutida (LIRA) fue evaluada en el estudio LEADER que incluyó 9.340 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, tras 3,8 años de seguimiento. La razón de riesgos (HR) para la variable primaria MACE fue de 0,87 (IC 95% 0,78; 0,97) comparado con placebo. Este resultado demostró la no inferioridad (p<0,001) y la superioridad estadística (p=0,01) de LIRA frente a placebo. Los resultados de las variables que forman parte de los eventos cardiovasculares mayores (MACE) por separado fueron para la muerte cardiovascular HR 0,78 (IC 95% 0,66;0,93) p=0,007, para infarto de miocardio no mortal HR 0,88 (IC 95% 0,75;1,03) p=0,11 y para ictus no mortal se obtuvo un HR 0,89 (IC 95% 0,72; 1,11) p=0,30 (15). El estudio SUSTAIN 6 de seguridad cardiovascular de SEMA fue diseñado sólo para demostrar la no inferioridad frente a placebo. Por ello, y a diferencia del estudio LEADER, no pueden extraerse conclusiones sobre la superioridad estadística de SEMA frente a placebo.

### Tratamiento en monoterapia

Actualmente la MET sigue siendo el primer escalón en el tratamiento simultáneamente a las medidas dietéticas acompañadas de ejercicio físico regular. MET ha demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad de la DM2 y sus complicaciones a largo plazo; debido a su mecanismo de acción el riesgo de hipoglucemia es mínimo; no produce un aumento de peso y mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular (14).

SEMA en monoterapia se asoció con descensos de la HbA1c de -1,43% a -1,53% en comparación con placebo, tras 30 semanas de tratamiento, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo. No se ha evaluado la eficacia de SEMA en monoterapia frente a comparadores activos en pacientes previamente tratados con otros fármacos antidiabéticos.

A pesar de disponer de datos en monoterapia, SEMA 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 una seguridad a largo plazo más conocida y con una vía de administración más favorable.

### Tratamiento combinado doble y triple

Se trata de un segundo escalón terapéutico para pacientes que no logran un control aceptable según recomendaciones clínicas con la monoterapia, o para aquellos que, tras un periodo inicial de adecuado control metabólico, presentan un fracaso secundario a la monoterapia. En el tratamiento doble se recomienda combinar dos fármacos, MET junto con otro entre las diferentes opciones disponibles con mecanismos de acción diferentes y complementarios. Se debe tener en cuenta el perfil de seguridad de cada fármaco por separado, para no potenciar las reacciones adversas comunes a ambos. Aunque el abanico de posibilidades a añadir a MET es amplio, en la práctica habitual se suele añadir SU a MET como primera opción, por la amplia experiencia de uso, la eficacia demostrada en complicaciones microvasculares y su coste reducido (4-7, 9).

En relación al tratamiento combinado doble asociado a MET, no se han llevado a cabo estudios que comparen SEMA vs SU.

En asociación doble con MET, y como alternativa a otros fármacos disponibles distintos de SU, SEMA se ha comparado frente a un IDPP-4 (SITA), tres GLP-1 (EXE, DULA y LIRA) y una insulina de acción prolongada (IGLAR). Adicionalmente, SEMA se ha comparado vs EXE e IGLAR, en asociación triple con MET+SU.

Tras 56 semanas de tratamiento, SEMA redujo la HbA1c en relación a SITA entre -0,77% y -1,06%, ambas en combinación con MET. Dicho resultado es esperable, debido a la diferente potencia en cuanto al control sobre la HbA1c de fármacos GLP-1 e IDPP-4 (7).

En relación a la eficacia comparada frente a otros GLP-1, las diferencias encontradas en la reducción de la HbA1c entre SEMA y EXE (2 mg/semanal) fueron del -0,62%, favorables a SEMA, cuando ambas se asociaron a MET±SU y tras 6 semanas de tratamiento. El efecto de la reducción de HbA1c para EXE (-0,92%) parece menor al encontrado en los estudios pivotaes que permitieron su comercialización (de -1,3% a -2,0%) en las semanas 26-52 (16). La eficacia comparada de SEMA frente a DULA en la reducción de la HbA1c fue del -0,4%, favorable a SEMA, cuando ambas se asociaron a MET y tras 40 semanas de tratamiento (13). En relación a LIRA (administración diaria), se encuentra disponible un estudio de 26 semanas de duración que compara la eficacia frente a SEMA, con o sin MET. No obstante, y aunque los resultados en cuanto a control de HbA1c parecen favorables a SEMA, resulta difícil extraer conclusiones ya que las dosis utilizadas de SEMA fueron diarias (0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg y 0,3 mg) y no es posible establecer una correlación con las dosis reales recomendadas (0,5 y 1 mg/semana) (17).

En los estudios frente a IGLAR, SEMA redujo HbA1c de -0,38% respecto a IGLAR con la dosis de 0,5 mg a -0,81% con la dosis de 1 mg, tras 30 semanas de tratamiento, cuando ambas se asociaron a MET±SU.

No existen datos de eficacia frente a otros IDPP4 distintos de SITA, GLP-1 distintos de EXE, DULA o LIRA o Ibasal distinta de IGLAR, que evalúen el efecto de SEMA en tratamiento doble y/o triple junto con MET±SU.

Adicionalmente, el efecto encontrado en la reducción de la HbA1c de SEMA en relación al placebo en pacientes que recibían Ibasal±ADO, fue entre -1,35% y -1,75%.

Por lo tanto, SEMA podría emplearse en tratamiento combinado doble asociado a MET, cuando SU no sea una opción de tratamiento y como alternativa a un ADO, otros GLP-1 o insulina, en base a la necesidad en la reducción de la HbA1c, objetivos relacionados con el peso corporal o perfil de seguridad esperable para cada uno de ellos. Por igual motivo SEMA podría emplearse en tratamiento combinado triple asociado a MET+SU y como alternativa a otros análogos GLP-1 o insulina.

#### *Otras combinaciones*

En la actualidad los datos clínicos disponibles del uso de SEMA en tratamiento combinado doble con otros antidiabéticos distintos de MET o insulina basal, son limitados. De igual forma, el uso de SEMA en tratamiento combinado triple con otros antidiabéticos distintos de MET o SU, es limitado, y no se pueden establecer recomendaciones al respecto.

En relación al efecto sobre el peso, SEMA lo redujo significativamente en los pacientes incluidos en los estudios en fase III, tanto en los estudios frente a placebo (monoterapia y en combinación con Ibasal) como en los estudios frente a comparador activo (SITA, EXE, DULA e IGLAR). Se observaron reducciones en el peso con SEMA de entre 2,3 Kg (dosis de 0,5 mg/semana en estudio en asociación a Ibasal±ADO frente a placebo) y 6,3 Kg (dosis de 1 mg/semana en estudio vs IGLAR). Aproximadamente un 50% alcanzó una pérdida de peso  $\geq 5\%$  y en alrededor del 20% la pérdida fue  $\geq 10\%$ , para la dosis alta de SEMA.

El perfil de seguridad de SEMA es, en general, consistente con el de otros fármacos pertenecientes a los agonistas GLP-1, además de varios aspectos de seguridad específicos. En general, los pacientes incluidos en los grupos SEMA en comparación con los de los grupos comparadores, presentaron un mayor número de eventos adversos, así como de eventos adversos graves. Además, la proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos fue superior para SEMA.

De esta forma, SEMA presentó mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales en relación al resto de comparadores empleados en los ensayos, incluido EXE y DULA 0,75 mg. En relación a EXE, hubo mayor incidencia de efectos adversos de origen gastrointestinal, dosis dependiente, que causaron una discontinuación prematura del tratamiento de hasta un 9%. En el ensayo clínico SUSTAIN-7 la incidencia de efectos adversos gastrointestinales que llevaron a interrupción de tratamiento fueron 2% y 5% para DULA 0,75 y SEMA 0,5 mg.

Por el contrario, SEMA 1 mg tuvo una incidencia de eventos adversos similar a DULA 1,5 mg y en ambos casos, la interrupción de tratamiento por esta causa fue similar (5% y 6% para DULA 1,5 y SEMA 1 mg, respectivamente).

La seguridad gastrointestinal descrita para LIRA parece más favorable que SEMA. En este sentido la proporción de pacientes que comunicaron náuseas y vómitos que conllevaron a interrupción del tratamiento para LIRA fueron del 2,8% y del 1,5%, respectivamente. (18). En el caso de DULA la incidencia de náuseas, vómitos y diarrea descritas que llevaron a interrupción del tratamiento fueron de hasta 1,9%, 0,6% y 0,6%, respectivamente (19).

SEMA, en relación a placebo, también se asoció con un incremento significativo del riesgo de complicaciones asociadas a RD. Este riesgo fue particularmente evidente en pacientes con retinopatía diabética previa y con el uso previo de insulina. En pacientes sin RD previa o sin uso previo de insulina, la frecuencia de complicaciones asociadas a RD fue baja y similar entre SEMA y placebo. Este aumento de las complicaciones oftálmicas se ha intentado explicar por la asociación entre un empeoramiento temprano de la retinopatía y descensos bruscos de la glucemia que se ha visto en algunos estudios. Se ha relacionado este evento con otros fármacos del mismo grupo (EXE, LIRA), si bien en estos casos el efecto fue transitorio.

En cualquier caso, el riesgo de retinopatía de SEMA no disminuyó a los dos años y no se ha podido explicar el empeoramiento en pacientes con pequeñas reducciones de hemoglobina glicada. Por ello la EMA ha solicitado un estudio postcomercialización para aclarar esta incertidumbre.

Cabe destacar que la vía de administración subcutánea de SEMA puede suponer una limitación a la hora de elegir la combinación más adecuada para cada paciente, sin embargo, su frecuencia de administración semanal podría ser una ventaja.

#### Poblaciones especiales

La información en pacientes de edad  $\geq 75$  años, pacientes con insuficiencia renal o hepática graves es limitada. Los datos no sugieren que sea necesario el ajuste de dosis en esos grupos de edad. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal. Tampoco se dispone de datos de eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años.

## **CONCLUSIÓN**

La elección del tratamiento antidiabético, dentro de las alternativas disponibles (entre las que se encuentra SEMA), 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. En este sentido SEMA 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 + MET representa una alternativa de tratamiento a otros análogos del GLP-1 de la misma manera que podrían ser alternativas las combinaciones dobles de MET + ADO o insulina.
- En tratamiento combinado triple: SEMA, en combinación con MET + SU, representa una alternativa de tratamiento a los ADO, otros análogos de GLP-1 o insulina.



La vía de administración subcutánea de SEMA podría suponer una limitación en cuanto a preferencia por parte de los pacientes, sin embargo, su frecuencia de administración semanal, a su vez podría ser una ventaja, aunque existen otros GLP-1 también de administración semanal.

SEMA presenta un perfil de seguridad consistente con el de otros fármacos de su mismo grupo, a excepción de las complicaciones asociadas a retinopatía diabética en pacientes con retinopatía diabética previa y uso de insulina, además de una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales que llevaron a discontinuación prematura del tratamiento. Esto debería tenerse en cuenta en pacientes con trastorno de la motilidad intestinal, gastroparesia u otra enfermedad gastrointestinal coexistente. La incidencia de complicaciones asociadas a retinopatía diabética es un dato preocupante, especialmente en pacientes en tratamiento previo con insulina o aquellos con retinopatía diabética previa. Particularmente en este grupo de pacientes deberá valorarse el tratamiento con otras alternativas y en el caso de que se decida el tratamiento con semaglutida se deberá tener precaución a la hora de utilizarlo y se deberá vigilar estrechamente al paciente.

Además, SEMA dispone de un ensayo clínico de dos años de duración en pacientes con riesgo cardiovascular elevado que demostró la no inferioridad frente a placebo en la variable MACE. Los resultados no indican que SEMA tenga un efecto beneficioso o negativo sobre la muerte cardiovascular o no cardiovascular, a diferencia de LIRA, que sí ha mostrado una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad cardiovascular.

La información en pacientes de edad  $\geq 75$  años, pacientes con insuficiencia renal o hepática graves es limitada. Los datos no sugieren que sea necesario el ajuste de dosis en esos grupos de edad. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal. Tampoco se dispone de datos de eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras revisar las condiciones de financiación y precio, no se considera necesario modificar el posicionamiento.*

## 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. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>. (Consultado abril 2018).
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/). (Consultado marzo 2018).
4. Menéndez Torre *et al.* Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (Documento de consenso de la Sociedad Española Diabetes). *Av Diabetol.* 2010;26: 331-8.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015s: A Patient-centered Approach. Update to a Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care.* 2015; 38:140-149.
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 abril 2018).
7. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41: Supplement 1.
8. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.
9. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication n° 154). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>. (Consultado abril 2018).
10. 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](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/versiones_previas.html). (Consultado abril 2018).
11. Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/004174/WC500244163.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_R_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf). (Consultado abril 2018).
12. EPAR de Ozempic®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004174/WC500244165.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004174/WC500244165.pdf). (Consultado abril 2018).
13. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I *et al.* Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr;6(4):275-286.
14. Inzucchi SE. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? No! Metformin should remain the foundation therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017. 40(8):1128-1132.
15. 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).
16. EPAR Byetta®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_R\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_R_-_Scientific_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf). (Consultado marzo 2018).
17. Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS *et al.* A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin. *Diabetes Care.* 2018 Sep;41(9):1926-1937.
18. FT Victoza®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09529002/FT\\_09529002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09529002/FT_09529002.pdf). (Consultado marzo 2018).
19. FT de Trulicity. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114956007/FT\\_114956007\\_7.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114956007/FT_114956007_7.pdf). (Consultado marzo 2018).





## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

**Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, 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 Farmacéuticos de Atención Primaria, la Federación de Diabéticos Españoles y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.