



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurларitza/cevime/>



## SEMAGLUTIDA

**Eskuragarri dauden beste batzuen aurrean abantailarik ez duen GLP-1en beste analogo bat**

Izen komertziala eta agerpenak

### OZEMPIC® (Novo Nordisk)

0,25 mg, alde zurratik kargatutako luma 1,5 ml

(144,76 €)

0,5 mg, alde zurratik kargatutako luma 1,5 ml

(144,76 €)

1 mg, alde zurratik kargatutako luma 3 ml (144,76 €)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientea: fosfato disodiko dihidratoa, propilen glikola, fenola, azido klorhidrikoa, sodio hidroxidoa (E-524)

Banaketa-baldintzak Preskripzio medikoa; ikuskapen-bisa

Ebaluazio-data 2019ko iraila

Merkaturatze-data 2019ko ekaina

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Semaglutida (SEMA) 1 motako glukagoiaren (GLP-1) antzeko peptidoaren analogo bat da, larruzalpetik astean behin ematekoa, eta terapia konbinatuan bakarrik finantzatuta (monoterapiaren ez) diabetes mellitus 2 (DM2) duten helduen tratamenduan, baldin eta dieta eta ariketaren bidez behar bezala kontrolatuta ez badute, eta 30 Kg/m<sup>2</sup> baino handiagoko gorputz-masaren indizea duten pazienteentzat bakarrik.

SEMAREN eraginkortasuna saiakuntza klinikoetan ebaluatu da, hala monoterapiaren nola terapia konbinatuan [batez ere metformina (MET), sulfonilurea (SU) eta/edo intsulinarekin]. Azterketa horietan, SEMA intsulina glarginarekin (IGLAR), dipeptidil peptidasa 4ren (IDPP-4) inhibitzaile batekin –sitagliptina– (SITA), eta ekintzaldi luzeko GLP-1en bi analogorekin: exenatida (EXE) eta dulaglutida (DULA).

Terapia konbinatuan eginiko saiakuntza klinikoek erakutsi dute SEMA bidezko tratamenduetan (0,5 mg eta 1 mg astean) HbA1c-ren gutxitze adierazgarri handiagoak daudela oinarriko balioarekin alderatuta (aldagai subrogatua) SITA, EXE, DULA eta IGLAR erabiliz baino, 30, 40 edo 56 asteko tratamenduaren ondoren (azterketaren arabera). Ez da azterketarik egin SEMA eta SU konparatzeko.

Gainera, SEMAri dagokionez bi urteko saiakuntza kliniko bat egin da arrisku kardiobaskular handiko pazienteekin, eta saiakuntza horretan frogatu da ez duela eraginkortasun eskasagoa, plazeboarekin alderatuta, gertaera kardiobaskular handien aldagai konbinatuari dagokionez. Emaitzek ez dute adierazten SEMA eragin onuragarri edo kaltegarri duen heriotza kardiobaskular edo ez-kardiobaskularren gainean, LIRAK ez bezala, azken horrek hilketaren kardiobaskularren murrizketa adierazgarria –estatis-tikoki– frogatu baitu.

Gehien gertatzen diren ondorio kaltegarriak urdail-hesteetakoak izan ziren (goragaleak, beheakoa eta gorakoak), eta horiek maizago gertatu ziren SEMAren gainerako konparatzaileekin baino (EXE eta DULA barne). SEMA agertzen duen segurtasun-profila talde bereko beste farmako batzuenaren antzekoa da, erretinopatia diabetikoarekin lotutako konplikazioak izan ezik, aurretik erretinopatia diabetikoa duten eta intsulina darabilten pazienteetan, horrelakoetan pazienteak estuki zaindu beharra baitago; gainera, urdail-hesteetako ondorio kaltegarrien intzidentzia handiagoa da SEMAren gainerako konparatzaileekin baino (EXE eta DULA barne), eta tratamendua etetera eramanez horiek. Hori kontuan hartu behar du litzateke heste-higikortasunaren nahasmendua, gastroparesia edo hesteetako bestelako gaixotasunen bat duten pazienteen kasuan.

Eskura dauden datuak ikusita, semaglutida GLP-1en beste analogo batzuen aldean, ez da aurrerapen terapeutiko bat DM2ren tratamenduan.

*Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintzaren Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>*

**Hobekuntza terapeutiko handia**

**Hobekuntza terapeutiko apala**

**Ona da egoera konkretuetarako**

**EZ DAKAR HOBKUNTZA TERAPEUTIKORIK**

**Ezin Da Balioetsi: Informazio Urriegia**

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Ebaluazio honetan Andaluzia, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeak parte hartu dute.** Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

## FINANTZATUTAKO INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA<sup>11</sup>

SEMA DM2ren tratamendurako finantzatuta dago beste antidiabetiko batzuekiko terapia konbinatuan (ez monoterapian), 30 kg/m<sup>2</sup>-tik gorako gorputz-masaren indizea duten pertsonentzat soilik.

Posologia: SEMA larruazalpetik ematen da, astean behin, egunaren edozein orduan, bakarrik edo elikagaiekin batera. Hasierako dosi gomendatua 0,25 mg da astean. Lau asteren buruan dosia asteko 0,5 mg-ra handitu behar da; 4 aste gutxienez dosi horrekin egon ondoren, asteko 1 mg-ra handitu daiteke. Ez da gomendagarria asteko 1 mg-tik gorako dosia ematea.

SU edo intsulina batera gehituz gero, azken horien dosia gutxitzea aztertu behar da hipogluzemia gertatzeko arriskua txikiagotzeko, eta baliteke gluzemia kapilarren automonitorizazioa beharrezkoa izatea.

Dosia ez da adinaren arabera egokitu behar, ezta giltzurrun-gutxiegitasun arina, moderatua edo larria duten pazienteen kasuan, ezta gibebeko gutxiegitasuna duten pazienteei dagokienez ere. Haren erabilera ez da gomendagarria giltzurruneko gaixotasun terminala duten pazienteekin, ezta 18 urtetik beherakoekin ere.

## ERAGINKORTASUNA<sup>11-13</sup>

SEMAren efikazia ebaluatu egin da III. faseko bost azterketa pibotal ausazkotu, paralelo eta multizentrikotan, zeinetan, guztira, DM2 duten 3.918 pazienteek parte hartu duten.

SEMArekin, monoterapian, HbA1c-ren %1,43ko (SEMA, 0,5 mg) eta %1,53ko (SEMA, 1 mg) gutxitzeak izan dira, plazeboarekin alderatuta, 30 asteko tratamenduaren ondoren, naïve pazienteen kasuan. SEMA-rekin HbA1c-ren %1,35eko (SEMA, 0,5 mg) eta %1,75eko (SEMA, 1 mg) gutxitzeak izan dira, plazeboarekin alderatuta, 30 asteko tratamenduaren ondoren, lbasal ± MET-rekin behar bezala kontrolatu gabeko pazienteen kasuan.

Sitagliptinarekin alderatuta –100 mg/egun (SITA)–, SEMAren HbA1c-ren %0,77ko (SEMA, 0,5 mg) eta %1,06ko (SEMA, 1 mg) jaitsiera adierazgarriak izan dira, 56 asteko tratamenduaren ondoren, MET-rekin behar bezala kontrolatu gabeko pazienteen kasuan.

Exenatidarekin alderatuta –2 mg/aste (EXE)–, SEMAk, 1 mg-ko dosian, HbA1c-ren %0,62ko jaitsiera adierazgarria eragin zuen 56 asteko tratamenduaren ondoren, MET±sulfonilurea (SU) emanez behar bezala kontrolatu gabeko pazienteen kasuan.

Eguneko intsulina glarginarekin (IGLAR) alderatuta, SEMAren HbA1c-ren %0,38ko (SEMA, 0,5 mg) eta %0,81eko (SEMA, 1 mg) jaitsierak izan dira, 30 asteko tratamenduaren ondoren, MET±sulfonilurea (SU) emanez behar bezala kontrolatu gabeko pazienteen kasuan.

Asteko dulaglutidarekin (DULA) alderatuta, SEMAren HbA1c-ren %0,40ko (SEMA, 0,5 mg vs DULA, 0,75 mg) eta %0,41eko (SEMA, 1 mg vs DULA, 1,5 mg) jaitsiera adierazgarriak izan dira, 40 asteko tratamenduaren ondoren, MET-rekin behar bezala kontrolatu gabeko pazienteen kasuan.

EPAR txostenaren ondoren argitaratutako azterketa batek SEMA eta liraglutida (LIRA) alderatu zituen antidiabetiko batekin, birekin edo hirurekin tratatutako pazienteengan, eta HbA1c-ren %1,7ko jaitsiera ikusi zen SEMA 1 mg emanez, eta %1,0koa LIRA 1,2 mg emanez; diferentzia adierazgarria egon da: –%0,69 (%95eko KT: –0,82tik –0,56ra). 96,9 kg-ko gorputz-pisuaren batez besteko hasierako balioa 5,8 kg gutxitu zen SEMAren, eta 1,9 kg LIRAren, diferentzia 3,83 kg-koa izanik (%95eko KT: 4,57tik 3,09ra)<sup>20</sup>.

SEMAren 2,3 kg (0,5 mg/aste, lbasal±Ahotik Hartzeko Antidiabetikoa vs plazeboa elkarketan) eta 6,3 kg (1 mg/aste, vs IGLAR) bitarteko pisu-galerak ikusi ziren. Pazienteen %50 inguruk gutxienez %5eko pisu-galera izan zuten, eta %20 inguruk, berriz, gutxienez %10eko pisu-galera, SEMAren dosi altua emanda.

## SEGURTASUNA<sup>11,12</sup>

III. faseko azterketetan, ondorio kaltegarri ohikoenak urdail-hesteetako arazoak izan ziren: goragaleak (%17-%19), beherakoa (%12,2-%13,3) eta goakoak (%6,4-%8,4). Maiztasun handiagoan gertatu ziren SEMAren gainerako konparatzaileekin baino (EXE eta DULA barme), eta tratamendua etetea eragin zien SEMA hartzen ari ziren pazienteen %3,9 eta %5,9ri (0,5 eta 1 mg, hurrenez hurren), eta %0,9ri bakarrik talde konparatzaileetan.

Erretinopatia diabetikoarekin lotutako konplikazioak maizago gertatu ziren SEMAren tratatutako pazienteen kasuan (%3) plazeboa hartu zuten artean baino (%1,8). Erretinopatia diabetikoak batez ere gertatu

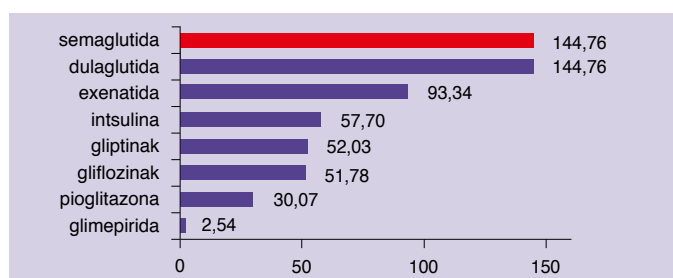
ziren erretinopatia ezaguna eta intsulina bidezko aurretiko tratamendua zituzten pazienteen kasuan.

ALT eta AST goiko muga normala baino 5 eta 10 aldiz handiagoak egon ziren konparatzaileen aldean.

Aurkako erreakzio posible bezala pankreatitis zorrotza identifikatu da. Pankreako kartzinoma arrisku potentziala da, eta arriskuen kudeaketa planean jasota dago.

SEMAren segurtasun kardiobaskularra ebaluatu zuen saiakuntza klinikoan (2 urteko batez besteko jarraipena), frogatu zen SEMAk ez zuela eraginkortasun txikiagorik, plazeboarekin alderatuta, gertaera kardiobaskular handiei zegokienez (MACE) (HR: 0,74; %95eko KT, 0,58tik 0,95era; p<0,001). Kontuan hartu behar da ez zirela adierazgarriak izan ez heriotza kardiobaskularraren emaitzak (HR: 0,98; %95eko KT, 0,65etik 1,48ra), ezta infartu ez-hilgarriarenak ere (HR: 0,74; %95eko KT, 0,51tik 1,08ra); horrenbestez, MACEk eragindako gutxitzea iktus ez-hilgarriaren gutxitze adierazgarriagatik baino ez zen izan (HR: 0,61; %95eko KT: 0,38tik 0,99ra).

## TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) 28 EGUNEAN



## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

DM2ren kudeaketan, arlo farmakologikoari dagokionez, lehenik, metformina (MET) emanez hasten da tratamendua, honako hauei lotuta: bizimoduaren aldaketak, pisuaren %5-10eko galera haztatua eta ariketa fisikoa maiztasunez egitea. Normalean, MET erabiltzea eta bizimodua aldatzea ez bada aski kontrol egokia lortzeko, bigarren maila terapeutikoan sulfonilurea (SU) gehitzen da, tratamenduarekiko atxikidura aztertu ondoren. DM2 duten pazienteek, terapia farmakologiko bikoitz edo hirukoitzarekiko tratamendu konbinatua gorabehera, ez badute kontrol metabolikoaren helburua lortzen, edo pazienteek deskonpentsazio metabolikoa eta diabetesaren klinika kardinala badute, intsulina bidezko terapia hasiko da, larruazalpetik emanez<sup>(6, 8, 9)</sup>.

GLP-1en analogoek HbA1c %1-1,5 inguru gutxitzen dute; hipogluzemia arrisku txikia dute; 2-3 kg-ko pisu-galerak eragiten dituzte<sup>(6, 8-12)</sup>.

Semaglutidak frogatu du plazeboa bezain eraginkorragoa dela hilkortasun kardiobaskularra eta gertaera kardiobaskular handiak gutxitzeko orduan, eta LIRAK, berriz, eraginkortasun handiagoa erakutsi du, plazeboaren aldean, aldaera kardiobaskular horiek gutxitzeko orduan.

Tratamendu konbinatu bikoitza bigarren maila terapeutiko bat da; ohiko praktikan SU gehitu ohi zaio METi lehen aukera gisa, asko erabili delako, konplikazio mikrobaskularretan eraginkortasuna erakutsi delako eta kostu txikia duelako<sup>(4, 7, 9)</sup>. Maila terapeutiko horretan ez da azterketarik egin SEMA eta SU alderatzeko, METi elkartuta.

SEMA erabil daiteke METi elkartuta, baldin eta SU ez bada aukera bat, eta ahotik hartzeko antidiabetiko baten, beste GLP-1 batzuen edo intsulinararen ordezko aukera gisa, HbA1c gutxitzeko beharrendu, pisuari lotutako helburuen eta espero den segurtasun-profilaren arabera. SEMA ere erabil liteke MET+SUi elkartuta eta beste GLP-1 batzuen edo intsulinararen ordezko aukera gisa.

Eskura dauden datuak ikusita, semaglutida, GLP-1en beste analogo batzuen aldean, ez da aurrerapen terapeutiko bat DM2ren tratamenduan.

Erreferentzia bibliografiko guztiak eskuragarri daude  
20/ 2019 IPT TXOSTENEAN. V1 2019/06/10

20. Capehorn MS et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2019ko irailaren 17a: 101117.



Informe de evaluación completo: \_\_\_\_\_

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>

## SEMAGLUTIDA

### Otro análogo de GLP-1 sin ventajas frente a otros disponibles

Nombre comercial y presentaciones:

**OZEMPIC® (Novo Nordisk)**

0,25 mg 1 pluma precargada 1,5 ml (144,76 €)

0,5 mg 1 pluma precargada 1,5 ml (144,76 €)

1 mg 1 pluma precargada 3 ml (144,76 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

fosfato disódico dihidrato, propilenglicol, fenol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio (E-524)

Condiciones de dispensación

Prescripción médica;  
visado de inspección

Fecha de evaluación:

Septiembre 2019

Fecha de comercialización:

Junio 2019

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Semaglutida (SEMA) es un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), de administración semanal por vía subcutánea, financiado sólo en terapia combinada (no en monoterapia) en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus 2 (DM2) no suficientemente controlada con dieta y ejercicio, exclusivamente en pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup>.

La eficacia de SEMA se ha evaluado en ensayos clínicos tanto en monoterapia como en terapia combinada (principalmente con metformina (MET), sulfonilurea (SU) y/o insulina). En estos estudios, SEMA se comparó con insulina glargina (IGLAR), con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) sitagliptina (SITA), y con dos análogos de GLP-1 de acción prolongada, exenatida (EXE) y dulaglutida (DULA).

Los ensayos clínicos en terapia combinada mostraron que el tratamiento con SEMA a dosis de 0,5 mg y 1 mg/semana produjo mayores reducciones significativas de HbA1c con respecto al valor basal (variable subrogada) que SITA, EXE, DULA, insulina glargina (IGLA), tras 30, 40 o 56 semanas de tratamiento (en función del estudio). No se han llevado a cabo estudios que comparen SEMA frente a SU.

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 combinada de eventos cardiovasculares mayores. 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.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las gastrointestinales (náuseas, diarrea y vómitos) y su frecuencia fue mayor con SEMA que con el resto de comparadores (incluidos EXE y DULA). 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 en los que hay que vigilar estrechamente al paciente, además de una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales con SEMA que con el resto de comparadores (incluidos EXE y DULA) que llevaron a discontinuación del tratamiento. Esto debería tenerse en cuenta en pacientes con trastorno de la motilidad intestinal, gastroparesia u otra enfermedad gastrointestinal coexistente.

A la vista de los datos disponibles, semaglutida frente a otros análogos de GLP-1, no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante  
mejora  
terapéutica

Modesta  
mejora  
terapéutica

Aporta  
en situaciones  
concretas

**NO SUPONE  
UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

No Valorable:  
Información  
Insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armentariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

En esta evaluación han participado los CENM de Andalucía, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.



## INDICACIÓN FINANCIADA Y POSOLOGÍA<sup>11</sup>

SEMA está financiada para el tratamiento de la DM2 en terapia combinada con otros antidiabéticos (no en monoterapia), exclusivamente para personas con un índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup>.

Posología: 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/semana. Tras cuatro semanas se debe aumentar a 0,5 mg/semana; tras al menos 4 semanas con dicha dosis, se puede incrementar a 1 mg/semana. No se recomiendan dosis semanales superiores a 1 mg.

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 necesaria la automonitorización de la glucemia capilar.

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. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal, ni en menores de 18 años.

## EFICACIA<sup>11-13</sup>

La eficacia de SEMA se ha evaluado en cinco estudios pivotaes fase III aleatorizados, paralelos y multicéntricos que incluyeron un total de 3.918 pacientes con DM2.

SEMA en monoterapia mostró descensos de la HbA1c de -1,43% (SEMA 0,5mg) y de -1,53% (SEMA 1mg) en comparación con placebo tras 30 semanas de tratamiento, en pacientes naïve. SEMA obtuvo descensos de la HbA1c de -1,35% (SEMA 0,5mg) y de -1,75% (SEMA 1mg) en comparación con placebo tras 30 semanas de tratamiento, en pacientes no suficientemente controlados con lbasal ± MET.

En comparación con sitagliptina 100 mg/día (SITA), SEMA mostró descensos significativos de la HbA1c de -0,77% (SEMA 0,5mg) y de -1,06% (SEMA 1mg) tras 56 semanas de tratamiento, en pacientes no suficientemente controlados con MET.

En comparación con exenatida 2mg/semana (EXE), SEMA 1mg mostró un descenso significativo de la HbA1c de -0,62% tras 56 semanas de tratamiento, en pacientes no suficientemente controlados con MET±sulfonilurea (SU).

En comparación con insulina glargina diaria (IGLAR), SEMA mostró descensos de la HbA1c de -0,38% (SEMA 0,5mg) y de -0,81% (SEMA 1mg) tras 30 semanas de tratamiento, en pacientes no suficientemente controlados con MET±sulfonilurea (SU).

En comparación con dulaglutida semanal (DULA), SEMA mostró descensos significativos de la HbA1c de -0,40% (SEMA 0,5mg vs DULA 0,75mg) y de -0,41% (SEMA 1mg vs DULA 1,5mg) tras 40 semanas de tratamiento, en pacientes no suficientemente controlados con MET.

Un estudio publicado con posterioridad al EPAR, comparó SEMA frente a liraglutida (LIRA), en pacientes tratados con uno, dos o tres antidiabéticos; observándose un descenso de HbA1c de -1,7% con SEMA 1mg y -1,0% con LIRA 1,2mg, siendo la diferencia significativa: -0,69% (IC 95% -0,82 a -0,56). El valor inicial medio del peso corporal de 96,9 Kg se redujo 5,8 kg con SEMA y 1,9 Kg con LIRA, siendo la diferencia de 3,83 kg (IC 95% 4,57 a 3,09)<sup>20</sup>

Se observaron reducciones en el peso con SEMA de entre 2,3 Kg (0,5 mg/semana en asociación a lbasal ± ADO vs placebo) y 6,3 Kg (1 mg/semana vs IGLAR). Aproximadamente un 50% alcanzó una pérdida de peso ≥5% y en alrededor del 20% de los pacientes la pérdida fue ≥10%, para la dosis alta de SEMA.

## SEGURIDAD<sup>11,12</sup>

En los estudios en fase III, los efectos adversos más comunes fueron los gastrointestinales (náuseas (17%-19%), diarrea (12,2%-13,3%) y vómitos (6,4%-8,4%)). Su frecuencia fue mayor con SEMA que con el resto de comparadores (incluidos EXE y DULA) 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.

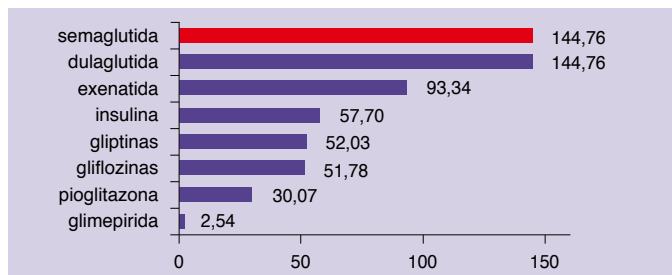
Hubo mayor frecuencia de complicaciones relacionadas con retinopatía diabética en los pacientes tratados con SEMA (3%) que en los que recibieron placebo (1,8%). Las retinopatías diabéticas ocurrieron principalmente en pacientes con retinopatía conocida y tratamiento previo con insulina.

Elevaciones de ALT y AST por encima de 5 y 10 veces del límite superior normal frente a sus comparadores.

Se ha identificado pancreatitis aguda como posible reacción adversa. El carcinoma de páncreas se considera un riesgo potencial incluido en el plan de gestión de riesgos.

En el ensayo clínico que evaluó la seguridad cardiovascular de SEMA (tiempo medio de seguimiento de 2 años) se demostró la no inferioridad de SEMA frente a placebo en términos de eventos cardiovasculares mayores (MACE) (HR: 0,74; IC 95% 0,58 a 0,95; p<0,001). Cabe considerar que no fueron significativos los resultados de muerte cardiovascular (HR:0,98; IC 95% 0,65 a 1,48) ni de infarto no mortal (HR:0,74; IC 95% 0,51 a 1,08), con lo que la disminución de MACE se debió sólo a la reducción significativa en la incidencia de ictus no mortal (HR: 0,61; IC 95%: 0,38 a 0,99).

## COSTE TRATAMIENTO (€) / 28 DÍAS



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

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<sup>(6, 8, 9)</sup>.

Los análogos del GLP-1 reducen la HbA1c en torno al 1-1,5%; presentan bajo riesgo de hipoglucemias; producen reducciones de peso de 2-3 kg<sup>6,8-12</sup>.

Semaglutida ha mostrado ser no inferior a placebo en la reducción de la mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares mayores, mientras que LIRA mostró la superioridad respecto a placebo en la reducción de dichas variables cardiovasculares.

El tratamiento combinado doble es un segundo escalón terapéutico; 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<sup>4-7, 9</sup>. En este escalón, no se han llevado a cabo estudios que comparen SEMA vs SU, asociados a MET.

SEMA podría emplearse asociada a MET, cuando SU no sea una opción y como alternativa a un antidiabético oral (ADO), otros GLP-1 o insulina, según la necesidad de reducción de la HbA1c, objetivos relacionados con el peso corporal o perfil de seguridad esperable. SEMA también podría emplearse asociada a MET+SU y como alternativa a otros GLP-1 o insulina.

A la vista de los datos disponibles, semaglutida frente a otros análogos de GLP-1, no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el [INFORME IPT, 20/2019.V1 10/06/2019](#)

20. Capehorn MS et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2019 Sep 17:101117.