

Semaglutida oral per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Servei Català de la Salut

3 de juny de 2021

Versió 01

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^a de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madrideojos, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana María Ríos, Maria Rubio, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Juan José Chillarón (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital del Mar) i Mercedes Rigla (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Parc Taulí).
- Experts clínics externs: Joan Josep Cabré Vila (Àrea Bàsica de Salut Reus-1, Institut Català de la Salut).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Roser Vives i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut: Patricia Marrero.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Semaglutida oral per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: semaglutida, ARGLP1, hipoglucemiant no insulínic, diabetis mellitus tipus 2.

Alguns drets reservats

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL:<http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

Índex	3
1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1. Descripció del problema de salut.....	6
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament.....	8
3.1. Mecanisme d'acció.....	8
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	8
3.3. Posologia i forma d'administració	8
3.4. Utilització en poblacions especials	9
3.5. Dades farmacocinètiques	9
4. Evidència disponible.....	10
5. Avaluació de l'eficàcia	11
5.1. Assaigs clínics.....	11
6. Avaluació de la seguretat	17
6.1. Esdeveniments adversos (EA)	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	19
6.3. Pla de gestió de riscos	21
7. Validesa interna i aplicabilitat	21
8. Àrea econòmica	23
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	23
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	23
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	25
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	28
Bibliografia	30

1. Punts clau

- Semaglutida oral és un agonista del receptor del GLP-1 (ARGLP1). Redueix la glucosa en sang de forma dependent de la glucosa mitjançant l'estimulació de la secreció d'insulina i la disminució de la secreció de glucagó quan la glucèmia és elevada. Està autoritzada per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults com a complement a la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic, afegida a altres hipoglucèmians o en monoteràpia quan hi ha intolerància o contraindicació a metformina.
- Actualment es comercialitza la semaglutida setmanal d'administració subcutània (SC). La semaglutida oral ha estat formulada amb salcaprozat sòdic (SNAC), un excipient que redueix el metabolisme gàstric i potencia l'absorció, la qual cosa permet l'administració diària per via oral. És el primer ARGLP1 d'administració oral.
- No s'ha establert l'equivalència entre la semaglutida oral i la semaglutida SC, ni es disposa de dades comparatives directes.
- L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de la semaglutida oral prové de set assaigs clínics aleatoritzats (ACA) de fase iii controlats amb placebo o amb comparadors actius (empagliflozina, sitagliptina i liraglutida), en monoteràpia o en combinació amb altres fàrmacs hipoglucèmians. Es disposa també d'un ACA de seguretat cardiovascular (CV) específic per a la semaglutida oral (PIONEER 6), a més de tota l'evidència generada en el desenvolupament de la semaglutida SC.
- Semaglutida oral va reduir l'hemoglobina glicosilada (HbA1c) a les vint-i-sis setmanes més que placebo en totes les poblacions estudiades. Les diferències van ser més grans amb la dosi de 14 mg (diferències en el canvi d'HbA1c respecte a placebo de -0,8 % a -1,2 %) que amb les dosis de 7 mg (-0,9 %) i de 3 mg (de -0,5 % a -0,6 %).
- Semaglutida oral 14 mg va ser superior a empagliflozina 25 mg i a sitagliptina 100 mg (diferències en el canvi d'HbA1c a les vint-i-sis setmanes al voltant del 0,5 %) i no inferior a liraglutida 1,8 mg SC.
- Semaglutida oral va ser superior en la reducció de pes a les vint-i-sis setmanes en comparació amb placebo (diferència de -0,9 a -3,3 kg), amb sitagliptina (diferència de -0,6 a -2,5 kg) i amb liraglutida (-1,2 kg). En comparació amb empagliflozina, no es van detectar diferències.
- El perfil de seguretat coincideix amb el dels altres ARGLP1. Els efectes adversos més freqüents són els gastrointestinals, que es presenten amb una freqüència superior en comparació amb placebo, amb empagliflozina i amb sitagliptina, i també lleugerament superior en comparació amb liraglutida. La hipoglucèmia greu es va observar principalment amb l'associació amb una sulfonilurea (SU) o insulina i en els pacients d'edat avançada.
- L'estudi PIONEER 6 va demostrar que semaglutida no augmenta la morbimortalitat CV.
- No s'ha pogut descartar el risc de retinopatia diabètica detectat anteriorment amb la semaglutida SC. En els estudis de la semaglutida oral es van excloure els pacients amb retinopatia proliferativa o edema macular que requerissin tractament agut, però malgrat aquesta selecció de pacients es va detectar un excés del risc del 0,5 % - 1 %.

- Quan s'administra per via oral, la semaglutida té una biodisponibilitat absoluta baixa i una absorció molt variable. L'administració és un cop al dia i els comprimits s'han de prendre en dejú, sencers i amb un glop d'aigua (fins a mig got d'aigua, equivalent a 120 mL). Cal d'esperar almenys 30 minuts abans de menjar, beure o prendre altres medicaments orals.
- El cost de semaglutida oral és lleugerament inferior al de semaglutida sc, dulaglutida, exenatida diària, lixisenatida i a les dosis altes de liraglutida i és lleugerament superior al d'exenatida setmanal i al de les dosis baixes de liraglutida.
- El cost farmacològic dels ARGLP1 és superior al de tots els altres hipoglucemians no insulínics i al de les insulines basals.
- El finançament al Sistema Nacional de Salut de semaglutida oral està restringit per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en persones obeses amb un índex de massa corporal igual o major de 30 kg/m² i en teràpia combinada amb altres antidiabètics (no en monoteràpia), incloent-hi insulina, quan aquests, junt amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENTS SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT

(CATEGORIA D)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El terme diabetis mellitus (DM) designa una sèrie d'alteracions metabòliques caracteritzades per la hiperglucèmia crònica i per trastorns en el metabolisme dels hidrats de carboni, els greixos i les proteïnes, a conseqüència de defectes en la secreció d'insulina, en l'acció d'aquesta o en una combinació d'ambdós mecanismes. Les manifestacions agudes, que poden motivar el diagnòstic, són les conegudes com a símptomes cardinals de la DM (poliúria, polidípsia, polifàgia, visió borrosa i, menys freqüentment, pèrdua de pes) i la cetoacidosi diabètica (CAD, més freqüent en DM tipus 1). A llarg termini, pot haver-hi complicacions microvasculars (retinopatia, nefropatia i neuropatia) i macrovasculars (malaltia coronària, cerebrovascular i arterial perifèrica).^{1,2} Els criteris diagnòstics són valors repetits de glucèmia plasmàtica en dejú ≥ 126 mg/dL, glucèmia dues hores després d'una sobrecàrrega oral de glucosa (75 g) ≥ 200 mg/dL, hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5$ % o glucèmia ≥ 200 mg/dL en pacients simptomàtics.²

S'estima que la prevalença de la DM a Espanya és del 13,8 % (IC 95 % 12,8 % - 14,7 %), amb un increment significatiu amb l'edat.³ La incidència se situa en 11,58 casos per cada 1.000 persones/any.⁴ A Catalunya, prop del 8 % de la població major de quinze anys pateix diabetis.⁵ El 90 % dels adults amb DM presenten DM2,⁶ que es caracteritza per la disminució en la funció de les cèl·lules β pancreàtiques, la resistència perifèrica a la insulina i les anomalies en el metabolisme hepàtic de la glucosa.²

La DM2 és una malaltia progressiva i crònica causada per una combinació de factors genètics, ambientals i conductuals. Els principals factors de risc són l'edat, l'obesitat o el sobrepès, els antecedents familiars de DM2, les alteracions en la regulació de la glucosa (inclosa la DM gestacional), els hàbits dietètics poc saludables i el sedentarisme.¹

L'impacte de la DM2 en la morbimortalitat és conseqüència de les complicacions a llarg termini. L'augment del risc cardiovascular (CV) és independent d'altres factors de risc CV associats.⁷ En població espanyola es va observar un risc de mort CV duplicat respecte a la població sense DM i una qualitat de vida pitjor, disminuïda sobretot en els casos de complicacions cròniques, tractament amb insulina i malaltia avançada.^{8,9} Tot i això, en les últimes dècades han disminuït la mortalitat (total i CV) i la incidència de malaltia CV, d'amputacions d'extremitats inferiors i de la CAD.¹⁰

Diferents estudis han estimat que els costos directes de la DM a Espanya se situen entre 5.100 i 5.809 milions d'euros, a causa dels costos farmacològics (38 %) i hospitalaris (33 %), i en 2.800 milions d'euros per pèrdues de productivitat.^{11,12} A Catalunya, es va estimar un cost mitjà anual per pacient amb DM2 de 3.110 €, vs. 1.804 € per pacient no diabètic. Les hospitalitzacions i els fàrmacs van provocar, aproximadament, el 70 % de la diferència entre els pacients amb DM2 i els pacients sense DM2.¹³

2.2. Tractament de la malaltia

Els objectius del tractament de la DM2 són: evitar els símptomes de la hiperglucèmia, millorar la qualitat de vida, prevenir les complicacions microvasculars i macrovasculars, i prolongar la supervivència.¹⁴ L'elecció del tractament hipoglucemiant requereix una visió global, ja que els tractaments disponibles poden influir en les comorbiditats presents en cada pacient.^{1,6,14,15}

El maneig inicial del pacient amb DM2, sempre que no hi hagi una simptomatologia d'insulinopènia rellevant, és el tractament no farmacològic, que es basa principalment en un pla d'educació, alimentació i exercici adequat a les necessitats individuals i a les característiques de cada pacient. Aquest és el pilar fonamental sobre el qual s'ha de basar el tractament de la DM2.¹⁴

L'objectiu glucèmic amb més consens per a la majoria de pacients amb DM2 és mantenir els valors d'HbA1c < 7 %. No obstant això, aquest objectiu s'ha d'adaptar en cada cas segons les necessitats i característiques de cada pacient. Per exemple, en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, amb curta esperança de vida, complicacions de la DM2 avançades o edat avançada amb multimorbiditat i discapacitats, es recomana un objectiu d'HbA1c menys estricte.¹⁴

Si el control glucèmic no és adequat amb el tractament no farmacològic, hi ha consens que el tractament recomanat d'inici és la metformina (MET), atesa la seva experiència d'ús, eficàcia i seguretat. Aconsegueix reduccions rellevants d'HbA1c, no produeix hipoglucèmies ni augment del pes i s'ha associat a una reducció de la morbiditat CV davant de les sulfonilurees (SU).^{1,6,14,15}

Quan no s'assoleix el control glucèmic amb la MET, la majoria de guies de pràctica clínica tendeixen a recomanar la individualització del tractament a partir dels diferents grups farmacològics disponibles.^{1,6,15} En el nostre entorn, les pautes per a l'harmonització farmacoterapèutica del tractament farmacològic de la DM2 recomanen preferentment l'addició d'una SU (gliclazida, glimepirida o glipizida) com a segon esglaió terapèutic. Els inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2), els inhibidors de la dipeptidil-peptidasa-4 (IDPP4), la repaglinida i la pioglitazona s'haurien d'utilitzar quan les SU estan contraindicades, i els agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1 (GLP-1), quan s'han esgotat altres alternatives o si aquestes no es poden utilitzar, sobretot en teràpia triple. D'entre aquestes diferents opcions, els ISGLT2 són l'alternativa prioritzada i, si aquests no es consideren adequats pel perfil del pacient, el tractament s'ha d'escollir en funció de les comorbiditats. Es recomana reservar els agonistes del receptor GLP-1 (ARGLP1) per als pacients amb un índex de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m².¹⁴

La insulina és un fàrmac fonamental que es pot fer servir en qualsevol moment en el tractament de la DM2, però especialment quan hi ha símptomes d'hiperglucèmia o insulinopènia, insuficiència renal, valors molt elevats d'HbA1c, malaltia avançada o descompensada o presència de malaltia intercurrent, així com durant la gestació. És el fàrmac que més redueix l'HbA1c, el més fisiològic i el que té menys contraindicacions, però presenta més risc d'hipoglucèmia i pot provocar augment del pes.¹⁴

Els ARGLP1 són un grup farmacològic d'administració subcutània amb finançament selectiu en el marc del Sistema Nacional de Salut: tractament en combinació amb altres hipoglucèmians en pacients amb IMC ≥ 30 kg/m². Aconsegueixen bones reduccions de l'HbA1c, poden produir una disminució del pes i la pressió arterial, i el problema més freqüent és la intolerància gastrointestinal (GI). Actualment, es comercialitzen cinc principis actius: exenatida, liraglutida i lixisenatida (d'administració subcutània diària) i dulaglutida, exenatida i semaglutida (d'administració setmanal). Addicionalment, semaglutida s'ha formulat amb salcaprozat sòdic (SNAC), un excipient que redueix el metabolisme gàstric i potencia l'absorció per augment de la permeabilitat de l'epiteli gàstric i és el primer ARGLP1 d'administració oral.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de la semaglutida oral

	Semaglutida oral
Laboratori	Novo Nordisk A/S
Presentacions	Rybelsus 3 mg, 30 comprimits Rybelsus 7 mg, 30 comprimits Rybelsus 14 mg, 30 comprimits
Excipients de declaració obligatòria	Sodi
Codi ATC	A10BJ06
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	15/10/2021
Condicions de dispensació	Recepta mèdica. Aportació reduïda. Finançament: pacients adults amb DM2 en combinació amb altres hipoglucemians i IMC \geq 30 kg/m ²

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹⁶ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Semaglutida és un anàleg del GLP-1 amb un 94 % d'homologia de seqüència amb el GLP-1 humà que actua com a agonista del seu receptor. El GLP-1 és una hormona fisiològica implicada en la regulació de la gana i de la glucèmia, així com en el sistema CV. Semaglutida redueix la glucosa en sang de forma dependent de la glucosa, mitjançant l'estimulació de la secreció d'insulina i la disminució de la secreció de glucagó quan la glucèmia és elevada.

3.2. Indicacions i data d'autorització

– **EMA/AEMPS** (03.04.2020):

Adults amb diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en pacients no controlats adequadament, com a complement de la dieta i l'exercici:

- en monoteràpia, quan la MET no es considera adequada per intolerància o contraindicacions.
- en combinació amb altres medicaments per al tractament de la diabetis.

– **FDA** (20.09.2020)

Tractament per millorar el control glucèmic en adults amb diabetis mellitus tipus 2 com a complement de la dieta i l'exercici.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi inicial de semaglutida és de 3 mg un cop al dia durant un mes. Després, la dosi s'ha

d'augmentar a una dosi de manteniment de 7 mg un cop al dia. Quan ha passat com a mínim un mes amb aquesta dosi de manteniment, la dosi es pot augmentar a 14 mg per millorar el control glucèmic. La dosi diària màxima recomanada de semaglutida és de 14 mg.

Si s'afegeix la semaglutida a un tractament amb SU o insulina, s'ha de considerar una disminució de la dosi de la SU o de la insulina per reduir el risc d'hipoglucèmia.

Semaglutida s'administra per via oral un cop al dia. Els comprimits s'han de prendre en dejú, sencers i amb un glop d'aigua (fins a mig got d'aigua, equivalent a 120 mL). Cal esperar almenys 30 minuts abans de menjar, beure o prendre altres medicaments orals.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials¹⁶

Pacients d'edat avançada	No cal ajustar la dosi. L'experiència en ≥ 75 anys és limitada.
Pediatria	No se n'han establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No cal ajustar la dosi en pacients amb IR lleu, moderada o greu. L'experiència d'ús en pacients amb IR greu és limitada. No es recomana la semaglutida en pacients amb malaltia renal en etapa terminal.
Insuficiència hepàtica (IH)	No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica. L'experiència en pacients amb IH greu és limitada. S'han d'extremar les precaucions quan es tracta aquests pacients amb semaglutida.
Embaràs i lactància	L'ús està contraindicat en embarassades. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció. Cal suspendre el tractament dos mesos abans de la concepció o quan es reconeix l'embaràs. Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar un mètode anticonceptiu eficaç durant el tractament. Atès que no es pot excloure el risc en lactants, no s'ha d'utilitzar durant la lactància.

3.5. Dades farmacocinètiques

Quan s'administra per via oral, la semaglutida té una biodisponibilitat absoluta baixa i una absorció molt variable. S'absorbeix principalment a l'estómac i l'absorció disminueix si s'administra amb aliments o grans volums d'aigua. La concentració plasmàtica màxima s'assoleix una hora després de l'administració oral. S'arriba a l'estat estacionari a les quatre-cinc setmanes i s'uneix àmpliament a les proteïnes plasmàtiques.

La semaglutida es metabolitza per proteòlisi de l'esquelet peptídic i beta-oxidació de la cadena lateral de l'àcid gras. Les principals vies d'eliminació dels metabòlits són orina i femtes, i aproximadament el 3 % de la dosi absorbida s'excreta intacta per orina. La semivida d'eliminació és d'aproximadament una setmana.

No s'han dut a terme estudis de biodisponibilitat comparada entre semaglutida oral i semaglutida subcutània (SC). No obstant això, la comparació de les concentracions plasmàtiques assolides en els diferents estudis de semaglutida oral i de semaglutida SC indiquen que amb la dosi de 14 mg de semaglutida oral s'assoleix una concentració mitjana similar a la que s'assoleix amb la dosi de 0,5 mg de semaglutida SC.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de juny del 2020. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de semaglutida oral per al tractament de la DM2 en adults prové de set assaigs clínics aleatoritzats (ACA) de fase III controlats amb placebo o amb comparadors actius, en monoteràpia o en combinació amb altres fàrmacs hipoglucemiants, en els quals la variable primària ha estat el canvi en l'HbA1c. Es disposa també d'un ACA de seguretat CV específic per a la semaglutida oral, a més de tota l'evidència generada en el desenvolupament de la semaglutida per via SC.

Estudis en **pacients naïfs en monoteràpia comparats amb placebo:**

PIONEER 1 (NCT02906930; EudraCT 2015-005622-19)¹⁷: ACA de semaglutida 3, 7 i 14 mg controlat amb placebo, amb cegament doble, de vint-i-sis setmanes de durada, en pacients naïfs de tractament hipoglucemiant.

Estudis en pacients **insuficientment controlats amb hipoglucemiants orals, en combinació amb altres hipoglucemiants orals i amb comparador actiu:**

PIONEER 2 (NCT02863328; EudraCT 2015-005209-36)¹⁸: ACA de semaglutida 14 mg, controlat amb **empagliflozina 25 mg**, obert, de cinquanta-dues setmanes de durada, en pacients tractats amb MET.

PIONEER 3 (NCT02607865; EudraCT 2015-001351-71)¹⁹: ACA de semaglutida 3, 7 i 14 mg, controlat amb **sitagliptina 100 mg**, amb cegament doble, de setanta-vuit setmanes de durada, en pacients tractats amb MET ± SU.

PIONEER 4 (NCT02863419; EudraCT 2015-005210-30)²⁰: ACA de semaglutida 14 mg, controlat amb **liraglutida 1,8 mg SC** i placebo, amb cegament doble, de cinquanta-dues setmanes de durada, en pacients tractats amb MET ± ISGLT2.

PIONEER 7 (NCT02849080; EudraCT 2015-005593-38)²¹: ACA de semaglutida amb dosis flexibles controlat amb **sitagliptina 100 mg**, obert, de cinquanta-dues setmanes de durada, en pacients tractats amb un o dos hipoglucemiants orals.

Estudis en **combinació amb insulina:**

PIONEER 8 (NCT03021187; EudraCT 2016-000988-16)²²: ACA de semaglutida 3, 7 i 14 mg, controlat amb placebo, amb cegament doble, de cinquanta-dues setmanes de durada, en pacients tractats amb insulina ± MET.

Estudis en **poblacions especials:**

PIONEER 5 (NCT02827708; EudraCT 2015-005326-19)²³: ACA de semaglutida 14 mg controlat amb placebo, amb cegament doble, de vint-i-sis setmanes de durada, en pacients amb insuficiència renal moderada i en tractament amb MET, SU, MET+SU, insulina ± MET.

PIONEER 6 (NCT02692716; EudraCT 2015-003563-10)^{24,25}: estudi de seguretat CV de semaglutida oral 14 mg.

No s'inclouen en l'informe tècnic els estudis que només s'han dut a terme amb població japonesa.

Revisions sistemàtiques i metanàlisis:

Per a l'elaboració de l'informe també s'han tingut en compte les publicacions següents:

- Metanàlisi de l'eficàcia de semaglutida oral en la reducció de l'HbA1c que inclou tots els estudis PIONEER (excepte els de població exclusivament japonesa), a més d'un estudi de fase II.²⁶
- Metanàlisi en xarxa per comparar la semaglutida oral amb altres ARGLP1 en pacients insuficientment controlats amb un o dos hipoglucemiants orals (vint-i-set estudis).²⁷
- Anàlisi *post hoc* combinada dels estudis de seguretat CV de semaglutida SC i oral (SUSTAIN 6 i PIONEER 6).²⁸

Les característiques principals dels estudis es descriuen a la taula 3. Els resultats dels estudis de seguretat CV es comenten a l'apartat de seguretat. En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR²⁹ en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs

Les característiques principals de tots els estudis pivots d'eficàcia es poden consultar a la taula 3.

Taula 3. Característiques principals dels ACA de semaglutida oral amb objectiu glucèmic

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grups control
PIONEER 1	ACA, MC, CD, assignació (1:1:1:1)	703 pacients naïfs HbA1c 7,0% - 9,5% TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	26 setm.	SEMA oral 3 mg/dia SEMA oral 7 mg/dia SEMA oral 14 mg/dia	PBO
PIONEER 2	ACA, MC obert, assignació (1:1), no inferioritat [¥] i superioritat	822 pacients amb tractament estable amb MET ⁽¹⁾ HbA1c 7% - 10,5% TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	52 setm.	SEMA oral 14 mg/dia	EMPA 25 mg/dia*
PIONEER 3	ACA, MC, CD, assignació (1:1:1:1), no inferioritat [§] i superioritat	1.864 pacients amb tractament estable amb MET ⁽¹⁾ ± SU ⁽²⁾ HbA1c 7,0% - 10,5% TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	78 setm.	SEMA oral 3 mg/dia SEMA oral 7 mg/dia SEMA oral 14 mg/dia	SITA 100 mg/dia
PIONEER 4	ACA, MC, CS, assignació (2:2:1), superioritat i no inferioritat [¥]	711 pacients amb tractament estable amb MET ⁽¹⁾ ± ISLGT2 HbA1c 7,0% - 9,5% TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	52 setm.	SEMA oral 14 mg/dia	LIRA SC 1,8 mg/dia [≠] PBO

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grups control
PIONEER 7	ACA, MC, obert, assignació (1:1)	504 pacients amb tractament estable amb 1 o 2 HNI oral (MET ⁽¹⁾ , SU ⁽²⁾ , ISGLT2 o pioglitazona) HbA1c 7,5% - 9,5% TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	52 setm.	SEMA oral, dosi flexible	SITA 100 mg/dia
PIONEER 8	ACA, MC, CD, assignació (1:1:1:1)	731 pacients amb tractament estable amb INS ⁽³⁾ ± MET ⁽¹⁾ # HbA1c 7,0% - 9,5% TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	52 setm.	SEMA oral 3 mg/dia SEMA oral 7 mg/dia SEMA oral 14 mg/dia	PBO
PIONEER 5	ACA, MC, CD, assignació (1:1)	324 pacients amb tractament estable amb: MET ⁽¹⁾ , SU ⁽²⁾ , MET ⁽¹⁾ +SU ⁽²⁾ , INS ⁽³⁾ ± MET ⁽¹⁾ HbA1c 7,0% - 9,5% IR moderada: TFGe 30-59 mL/min/1,73 m ²	26 setm.	SEMA oral 14 mg/dia	PBO

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: amb cegament doble; EMPA: empaglifozina; HNI: hipoglucemiant no insulínic; INS: insulina; ISGLT2: inhibidor del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2; LIRA: liraglutida; MC: multicèntric; MET: metformina; PBO: placebo; SC: subcutània; SEMA: semaglutida; setm.: setmana; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea; TFGe: taxa de filtrat glomerular estimada.

¥ Marge de no inferioritat HbA1c < 0,4%; § Marge de no inferioritat HbA1c < 0,3%.

* S'iniciava el tractament amb 10 mg/dia i s'augmentava a 25 mg després de vuit setmanes. # S'iniciava el tractament amb 0,6 mg/dia, 1,2 mg/dia després d'una setmana i 1,8 mg després de dues setmanes.

Es recomanava una reducció d'un 20% en la dosi diària total d'INS a l'inici del tractament de l'estudi i fins a les vuit setmanes.

Tots els pacients tractats amb SEMA oral van iniciar tractament amb 3 mg/dia amb titulació de dosi cada quatre setmanes fins a assolir la dosi de manteniment assignada, excepte en l'estudi PIONEER 7, en què la dosi es va titular fins a assolir l'objectiu glucèmic.

(1) Tractament estable amb MET: ≥ 1.500 mg o màxima tolerada, en els noranta dies previs; (2) Tractament estable amb SU: ≥ meitat de la dosi màxima aprovada en fitxa tècnica, en els noranta dies previs; (3) Tractament estable amb INS: règim estable d'insulina basal, basal-bol (en qualsevol combinació) ≥ 10 unitats/dia en els noranta dies previs.

En tots els estudis la variable primària va ser el canvi en l'HbA1c a la setmana 26 respecte dels valors basals, excepte en l'estudi PIONEER 7, en què va ser l'assoliment d'HbA1c < 7,0% a la setmana 52.

5.1.2. Variables utilitzades en els assaigs

La variable primària en tots els estudis, excepte el PIONEER 7, va ser el canvi respecte al valor basal en l'HbA1c a la setmana 26. Com a variables secundàries relacionades amb el control glucèmic, es van mesurar aquesta mateixa variable a la setmana 52 i el percentatge de pacients que assoleixen una HbA1c < 7% (variable primària en el PIONEER 7) o una HbA1c < 6,5% a la setmana 26 i/o a la setmana 52, depenent de l'estudi.

Altres variables secundàries van ser les relacionades amb el pes, com el canvi en el pes o el percentatge de pacients amb reduccions de pes ≥ 5% i ≥ 10%, totes elles mesurades a la setmana 26 i/o 52, segons l'estudi.

En tots els estudis, excepte el PIONEER 7, es van incloure les variables combinades d'assoliment d'HbA1c < 7,0% sense hipoglucèmia simptomàtica greu ni augment de pes a les setmanes 26 i/o 52, i de reducció absoluta d'HbA1c ≥ 1% i pèrdua de pes ≥ 3%, també a les setmanes 26 i/o 52, depenent de l'estudi.

A més, tots els estudis van incloure algun tipus de variable de resultats informats pel pacient, com els canvis en SF-36, canvis en el CoEQ (*Control of Eating Questionnaire*)¹ i els canvis en el DTSQs² (Qüestionari de satisfacció del tractament de la diabetis).

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Els estudis van incloure diferents tipus de pacients, des de pacients naïfs al tractament (PIONEER 1) fins a pacients amb malaltia renal (PIONEER 5) i pacients insuficientment controlats amb el tractament de base (insulínic i no insulínic). Els pacients havien de tenir una taxa de filtrat glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m² (excepte en l'estudi PIONEER 5) i valors d'HbA1c entre 7% i 10,5%, depenent de l'estudi.

Es van excloure dels estudis d'eficàcia els pacients que haguessin presentat infart agut de miocardi, accident vascular cerebral, hospitalització per angina inestable o accident isquèmic transitori en els sis mesos previs a la inclusió en l'estudi i els pacients amb insuficiència cardíaca NYHA IV.

A més, se'n van excloure els pacients amb antecedents familiars o personals de carcinoma medul·lar de tiroides, síndrome de neoplàsies endocrines múltiples, cirurgia gàstrica que comprometés l'absorció, història de pancreatitis aguda o crònica i neoplàsia en els darrers cinc anys, així com pacients amb retinopatia proliferativa o edema macular amb requeriment de tractament agut.

Les característiques basals dels pacients inclosos en els ACA es mostren a la taula 4.

Taula 4. Característiques basals dels pacients inclosos en els ACA pivots

	PIONEER 1 n = 703	PIONEER 2 n = 821	PIONEER 3 n = 1.864	PIONEER 4 n = 711	PIONEER 7 n = 504	PIONEER 8 n = 731	PIONEER 5 n = 324
Dones n (%)	346 (49,2 %)	406 (49,5 %)	880 (47,2 %)	341 (48,0 %)	219 (43,5 %)	336 (46,0 %)	168 (51,9 %)
	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)
Edat (anys)	55 (11)	58 (10)	58 (10)	56 (10)	57 (10)	61 (10)	70 (8)
Durada DM (anys)	3,5 (4,9)	7,4 (6,1)	8,6 (6,0)	7,6 (5,5)	8,8 (6,2)	15,0 (8,1)	14,0 (8,0)
HbA1c (%)	8,0 (0,7)	8,1 (0,9)	8,3 (0,9)	8,0 (0,7)	8,3 (0,6)	8,2 (0,7)	8,0 (0,7)
IMC (kg/m²)	31,8 (6,6)	32,8 (6,1)	32,5 (6,4)	33,0 (6,3)	31,5 (6,3)	31,0 (6,7)	32,4 (5,4)
Pes (kg)	88,1 (22,1)	91,6 (20,3)	--	94,0 (21,0)	--	85,9 (21,8)	90,8 (17,6)

DE: desviació estàndard; DM: diabetis mellitus; IMC: índex de massa corporal.

Les poblacions incloses en els diferents estudis són força homogènies quant a l'HbA1c basal i l'IMC, amb diferències en l'edat i la durada de la malaltia, coherents amb els tractaments de base dels pacients inclosos i amb la condició de poblacions especials (pacients amb insuficiència renal).

¹ Qüestionari autoadministrat de vint-i-un ítems puntuats de 0 a 10 que es poden agrupar en quatre dominis (control del desig intens, estat d'ànim positiu, desig intens pel menjar dolç, desig intens pel menjar salat).

² Qüestionari autoadministrat de vuit ítems puntuats de 0 a 6. Els sis primers valoren la satisfacció amb el tractament i els dos últims valoren les hipo/hiperglucèmies.

5.1.4. Resultats dels ACA

Control glucèmic

La reducció de l'HbA1c a les vint-i-sis setmanes va ser sempre superior en el braç tractat amb semaglutida oral quan es comparava amb placebo, en diferents poblacions de pacients (estudis PIONEER 1, 4, 8 i 5). Les diferències van ser superiors amb les dosis de 14 mg (diferències en el canvi d'HbA1c respecte a placebo que van anar de -0,8% a -1,2%), tot i que també se'n van observar amb les dosis de 7 mg (-0,9%) i de 3 mg (de -0,5% a -0,6%) (vegeu la taula 5).

Quant a les comparacions amb altres hipoglucemians no insulínics, semaglutida oral 14 mg va ser superior a empagliflozina 25 mg i a sitagliptina 100 mg i no inferior a liraglutida SC 1,8 mg. La dosi de 7 mg també va ser superior a sitagliptina 100 mg (vegeu la taula 5).

Taula 5. Resultats de control glucèmic a la setmana 26

Estudi PIONEER	Tractament de base	SEMA oral	Comparador	Reducció HbA1c (%)		Diferència tractaments (%)
				SEMA oral	Comparador	
1	Dieta i exercici	3 mg/dia	PBO	-0,9	-0,3	-0,6 (de -0,8 a -0,4)
		7 mg/dia		-1,2		-0,9 (de -1,1 a -0,6)
		14 mg/dia		-1,4		-1,1 (de -1,3 a -0,9)
2	MET	14 mg/dia	EMPA 25 mg/dia	-1,3	-0,9	-0,4 (de -0,6 a -0,3)*
3	MET ± SU	3 mg/dia	SITA 100 mg/dia	-0,6	-0,8	0,2 (de 0,0 a 0,3)¥
		7 mg/dia		-1,0		-0,3 (de -0,4 a -0,1)\$
		14 mg/dia		-1,3		-0,5 (de -0,6 a -0,4)\$
4	MET ± ISLGT2	14 mg/dia	PBO	-1,2	-0,2	-1,1 (de -1,2 a -0,9)
			LIRA SC 1,8 mg/dia	-1,1	-0,1 (de -0,3 a 0,0)#	
7	1-2 HNI oral (MET, SU, ISGLT2 o pioglitazona)	dosi flexible	SITA 100 mg/dia	-1,3	-0,8	-0,5 (de -0,7 a -0,4)§
8	INS ± MET	3 mg/dia	PBO	-0,6	-0,1	-0,5 (de -0,7 a -0,3)
		7 mg/dia		-0,9		-0,9 (de -1,1 a -0,7)
		14 mg/dia		-1,3		-1,2 (de -1,4 a -1,0)
5	MET SU MET+SU INS± MET	14 mg/dia	PBO	-1,0	-0,2	-0,8 (de -1,0 a -0,6)

EMPA: empagliflozina; **HNI:** hipoglucemiant no insulínic; **INS:** insulina; **ISGLT2:** inhibidor del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2; **LIRA:** liraglutida; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **SC:** subcutània; **SEMA:** semaglutida; **SITA:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea.

* estadísticament significatiu per a no inferioritat i superioritat vs. EMPA.

¥ no inferioritat respecte a SITA no demostrada.

\$ estadísticament significatiu per a no inferioritat i superioritat vs. SITA.

no inferioritat de SEMA oral 14 mg/dia vs. LIRA SC 1,8 mg/dia.

§ resultats de la setmana 52, variable secundària.

En l'estudi PIONEER 7, el percentatge de pacients que van assolir nivells d'HbA1c < 7 % a la setmana 52 (variable primària) va ser el 58% per a semaglutida oral amb dosis flexibles i el 25% per a sitagliptina (OR 4,40; IC 95% 2,89 -6,70; $p < 0,0001$). Així mateix, en el PIONEER 3 i el PIONEER 2, el percentatge de pacients que van assolir l'objectiu d'HbA1c < 7% a les vint-i-sis setmanes va ser superior per a semaglutida oral 14 mg (56% per a semaglutida oral vs. 32% per a sitagliptina i 67% per a semaglutida vs. 40% per a empagliflozina). El percentatge de pacients

que van assolir l'objectiu d'Hba1c < 7% a les vint-i-sis setmanes va ser molt similar per a semaglutida oral 14 mg i per a liraglutida (68% per a semaglutida vs. 62% per a liraglutida).

Els resultats quant al control glucèmic es van mantenir a la setmana 52.

Canvis en el pes

Semaglutida oral va ser superior en la reducció de pes en comparació amb placebo, sitagliptina 100 mg i liraglutida 1,8 mg. En comparació amb empagliflozina 25 mg no es van poder detectar diferències.

Taula 6. Resultats de la reducció de pes a la setmana 26

Estudi PIONEER	Tractament de base	SEMA oral	Comparador	Reducció pes (kg)		Diferència tractaments (kg)
				SEMA oral	Comparador	
1	Dieta i exercici	3 mg/dia	PBO	-1,5	-1,4	-0,1 (de -0,9 a 0,8)
		7 mg/dia		-2,3		-0,9 (de -1,9 a 0,1)
		14 mg/dia		-3,7		-2,3 (de -3,1 a -1,5)
2	MET	14 mg/dia	EMPA 25 mg/dia	-3,8	-3,7	-0,1 (de -0,7 a 0,5)
3	MET ± SU	3 mg/dia	SITA 100 mg/dia	-1,2	-0,6	-0,6 (de -1,1 a -0,1)
		7 mg/dia		-2,2		-1,6 (de -2,0 a -1,1)
		14 mg/dia		-3,1		-2,5 (de -3,0 a -2,0)
4	MET ± ISLGT2	14 mg/dia	PBO	-4,4	-0,5	-3,8 (de -4,7 a -3,0)
			LIRA SC 1,8 mg/dia			-3,1
7	1-2 HNI oral (MET, SU, ISGLT2 o pioglitazona)	dosi flexible	SITA 100 mg/dia	-2,6	-0,7	-1,9 (de -2,6 a -1,2)*
8	INS ± MET	3 mg/dia	PBO	-1,4	-0,4	-0,9 (de -1,8 a -0,0)
		7 mg/dia		-2,4		-2,0 (de -3,0 a -1,0)
		14 mg/dia		-3,7		-3,3 (de -4,2 a -2,3)
5	MET SU MET+SU INS± MET	14 mg/dia	PBO	-3,4	-0,9	-2,5 (de -3,2 a -1,8)

EMPA: empagliflozina; **HNI:** hipoglucemiant no insulínic; **INS:** insulina; **ISGLT2:** inhibidor del transportador de sodi-glucosa tipus 2; **LIRA:** liraglutida; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **SC:** subcutània; **SEMA:** semaglutida; **SITA:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea.

* resultats de la setmana 52

El percentatge de pacients amb pèrdua de pes ≥ 5% a les vint-i-sis setmanes va ser més alt per a semaglutida oral que per a sitagliptina (30% per a semaglutida oral vs. 10% per a sitagliptina) i també es va mantenir en el temps. No hi va haver diferències en el percentatge de pacients que van assolir reduccions de pes ≥ 5% en comparació amb empagliflozina, però el percentatge de pacients que van assolir reduccions de pes ≥ 10% va ser més elevat amb semaglutida oral (12,5% per a semaglutida oral vs. 6,8% per a empagliflozina, $p = 0,0066$). Així mateix, el percentatge de pacients que van assolir reduccions de pes ≥ 5% va ser més elevat amb semaglutida oral que amb liraglutida SC (43,5% per a semaglutida oral vs. 27,7% per a liraglutida, $p = 0,0003$), així com per a les reduccions ≥ 10% (14% per a semaglutida oral vs. 6% per a liraglutida, $p = 0,003$).

Les diferències en la reducció de pes es van mantenir a la setmana 52.

Resultats de les variables combinades

La probabilitat d'assolir les variables de resultat combinades predefinides (assoliment d'HbA1c < 7,0% sense hipoglucèmia simptomàtica greu ni augment de pes i reducció absoluta d'HbA1c \geq 1% amb pèrdua de pes \geq 3%) va ser més elevada per als pacients tractats amb semaglutida oral que per als que van rebre placebo (amb OR entre 5 i 7, depenent de l'estudi, per a ambdues variables). Així mateix, semaglutida també va ser superior en aquestes variables respecte als comparadors actius (empagliflozina i sitagliptina), amb OR \approx 2. Aquesta variable no es va incloure en l'estudi comparat amb liraglutida.

Resultats informats pel pacient

El qüestionari SF-36 no va permetre detectar diferències en la qualitat de vida comunicada pel pacient entre semaglutida i altres comparadors actius i, en les comparacions amb placebo, va mostrar millors resultats en el domini de salut general en pacients quan s'afegia al tractament amb INS+-MET (estudi PIONEER 8). En els pacients amb IR moderada (PIONEER 5), semaglutida va ser superior a placebo en alguns dels dominis.

La satisfacció del pacient mesurada amb el DTSQ va ser en general superior amb semaglutida oral que amb placebo i similar a la dels comparadors actius (liraglutida i sitagliptina).

Finalment, semaglutida va mostrar millors resultats que empagliflozina en el *Control of Eating Questionnaire* quant al control del desig intens i el desig intens pel menjar salat, però va ser similar a sitagliptina.

5.1.5. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

En la metanàlisi (11 ACA, 9.890 pacients) dels estudis de semaglutida oral vs. placebo o altres comparadors,²⁶ la diferència en la reducció d'HbA1c entre semaglutida oral 3-14 mg i placebo va ser de -0,89% (IC 95% de -1,07% a -0,71%). Per al pes, aquesta diferència va ser de -2,99 kg (IC 95% de -3,69 a -2,30). Quant als comparadors actius (empagliflozina, liraglutida i sitagliptina), la semaglutida oral 3-14 mg va assolir millors resultats glucèmics (diferència entre semaglutida i comparador actiu de -0,35%, IC 95% de -0,43 a -0,26) i de reducció de pes (diferència de -1,48 kg IC 95% de -2,28 a -0,67).

Els resultats de la metanàlisi en xarxa comparant amb altres ARGLP1 mostren que la dosi de 14 mg de semaglutida oral es va associar amb reduccions superiors d'HbA1c estadísticament significatives en comparació amb dulaglutida SC 0,75 mg setmanal, liraglutida diària 1,2 mg i exenatida. En canvi, les diferències respecte a semaglutida SC 0,5 mg i 1 mg setmanal, dulaglutida setmanal 1,5 mg i la dosi d'1,8 mg de liraglutida diària no van ser estadísticament significatives. Les reduccions de pes van ser més grans per a la dosi de 14 mg de semaglutida oral que per a la resta de comparadors, excepte semaglutida SC.²⁷

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos (EA)

En els estudis de fase III amb semaglutida oral es van tractar 5.707 pacients amb semaglutida oral, sola o en combinació amb altres hipoglucemiants, i 1.165 pacients van ser tractats com a mínim durant disset mesos, a banda dels 400 de l'estudi PIONEER 6. L'exposició més enllà de vuitanta-dues setmanes és molt limitada.

6.1.1. Esdeveniments adversos més freqüents

Les reaccions adverses descrites en la fitxa tècnica com a molt freqüents ($\geq 1/10$) van ser trastorns gastrointestinals, com nàusees i diarrea, i hipoglucèmies en combinació amb SU o insulina, i les descrites com a freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), vòmits, dolor i distensió abdominal, restrenyiment, dispèpsia, gastritis, flatulència, malaltia de reflux gastroesofàgic, disminució de la gana, hipoglucèmies en combinació amb hipoglucemiants orals, complicacions de la retinopatia diabètica i augment de la lipasa i l'amilasa. Altres reaccions descrites en la fitxa tècnica com a menys freqüents són augment de la freqüència cardíaca, pancreatitis aguda i reacció anafilàctica.

6.1.2. Esdeveniments adversos d'especial interès

Gastrointestinals: es van observar esdeveniments adversos gastrointestinals en el 38,7% dels pacients tractats amb semaglutida oral i en el 21,0% dels tractats amb placebo, i la incidència va augmentar amb la dosi. Els abandonaments per EA gastrointestinal van ser la causa principal de discontinuació per EA (6,9% vs. 1,1% per a la semaglutida oral i el placebo, respectivament).

Igualment, la incidència va ser més elevada quan es va comparar amb els pacients tractats amb altres hipoglucemiants no insulínics. Concretament, la incidència d'efectes gastrointestinals va ser més alta per a semaglutida oral que per a liraglutida SC (estudi PIONEER 4), com en el cas de les nàusees (20% vs. 18%), la diarrea (15% vs. 11%), els vòmits (9% vs. 5%) i el restrenyiment (8% vs. 4%).

La freqüència d'EA gastrointestinals va ser més alta en el grup de pacients de més de seixanta-cinc anys i en els que duïen tractament concomitant amb insulina \pm altres hipoglucemiants orals.

En la metanàlisi en xarxa, els EA gastrointestinals amb la semaglutida oral van ser similars als dels altres ARGLP1.

Hipoglucèmia: La hipoglucèmia greu es va observar principalment en l'associació amb una SU o insulina. En altres hipoglucemiants orals, va ser menys freqüent. Es va observar una incidència més alta d'hipoglucèmia clínicament rellevant en els pacients d'edat avançada.

Neoplàsies: la proporció de pacients amb neoplàsies malignes i no malignes va ser lleugerament més alta entre els tractats amb semaglutida oral que entre els tractats en els braços de control (6,4% i 5,7%, respectivament) en el total de la població d'anàlisi de seguretat. Tot i que la durada dels tractaments es considera insuficient per avaluar la incidència de neoplàsies, aquestes diferències detectades fan que sigui necessari obtenir més dades a llarg termini, i per això les neoplàsies es consideren un risc potencial important en el pla de gestió de riscos de la semaglutida oral.

Seguretat cardiovascular: la seguretat CV de semaglutida oral ha estat avaluada de forma específica en l'estudi PIONEER 6. Es tracta d'un ACA, multicèntric, de grups paral·lels i amb cegament doble que tenia l'objectiu de descartar l'excés de risc CV de semaglutida oral en pacients amb DM2, control glucèmic inadequat i malaltia CV establerta o alt risc de contraure-la. És un estudi comparatiu amb placebo afegit al tractament habitual. L'estudi es va dur a terme de forma prèvia a l'aprovació de la semaglutida oral, i l'objectiu principal va ser demostrar la no inferioritat (marge preespecificat: límit superior de l'IC 95% de l'HR < 1,8) per a la variable primària, amb una anàlisi de superioritat condicionada a la confirmació de no inferioritat. L'anàlisi de la resta de variables no va ser controlada per multiplicitat i, per tant, els seus resultats s'han de considerar exploratoris.

La variable primària va ser el temps fins a l'aparició d'un esdeveniment CV major (MACE), una variable composta que incloïa la mort per causa CV, l'infart agut de miocardi (IAM) no mortal i l'ictus no mortal. Les variables secundàries van incloure el temps fins a l'aparició d'un MACE expandit que incloïa, a més dels tres esdeveniments mencionats anteriorment, l'hospitalització per insuficiència cardíaca congestiva o angina inestable i el temps fins a una variable composta per mort per qualsevol causa, IAM no mortal i ictus no mortal. També es van analitzar tots els components per separat.

Els pacients es podien incloure en l'estudi si:

- tenien ≥ 50 anys i malaltia CV establerta o malaltia renal crònica.
- tenien ≥ 60 anys i factors de risc CV.

L'estudi va incloure 3.183 pacients, 1.591 van rebre semaglutida oral 14 mg i 1.592 van rebre placebo, afegit al tractament de base que duguessin. La mitjana de temps de seguiment va ser de 15,9 mesos. La mitjana d'edat dels pacients va ser de seixanta-sis anys, el 68% van ser homes i el 72% de raça blanca. L'HbA1c mitjana a l'inici va ser de 8,2% ($\pm 0,6\%$), i l'IMC, de 32,3 kg/m² ($\pm 6,5$).

En el grup de tractament de semaglutida oral, la freqüència de MACE va ser del 3,8%, i en el grup placebo, del 4,8% (HR: 0,79; IC 95% [0,57 a 1,11], $p < 0,0001$ per a la no inferioritat). L'anàlisi de superioritat no va ser estadísticament significativa. Les variables secundàries van ser consistents amb la primària. Segons aquest estudi i la resta de dades disponibles tant per a semaglutida SC (SUSTAIN 6) com per als altres ARGLP1, no es considera que hi hagi risc CV.

En l'anàlisi combinada dels estudis SUSTAIN 6 i PIONEER 6 l'HR per l'efecte de semaglutida vs. placebo sobre el MACE va ser de 0,76 (IC 95% 0,62 a 0,92).

Retinopatia diabètica: les complicacions de la retinopatia diabètica es van considerar un efecte advers que es va detectar en l'estudi SUSTAIN 6 (estudi de seguretat CV de semaglutida SC). En aquest estudi es van observar complicacions relacionades amb la retinopatia diabètica en el 3% dels pacients tractats amb semaglutida SC, en comparació amb l'1,8% dels tractats amb placebo (HR = 1,76; IC 95% [1,11 a 2,78]; $p = 0,02$). Aquesta diferència va aparèixer de forma precoç i va persistir al llarg de l'estudi.

En els estudis de la semaglutida oral, la retinopatia proliferativa o l'edema macular que requerissin tractament agut van ser un criteri d'exclusió dels ACA. Malgrat aquesta selecció de pacients, l'excés de risc de retinopatia diabètica es confirma tant en l'estudi PIONEER 6 (7,1% per a semaglutida oral vs. 6,3% per al control) com en l'anàlisi de la població de seguretat de la semaglutida oral (3,8% per a semaglutida oral vs. 2,9% per a placebo). Els esdeveniments van

ser, en general, no greus i d'intensitat lleu, la majoria van ser detectats en les exploracions de rutina establertes en els protocols dels estudis i, en general, no van requerir tractament.

Pancreatitis i colelitiasi: atès que s'han descrit casos de pancreatitis associats al tractament amb ARGLP-1, s'ha prestat especial atenció a aquest esdeveniment. En els estudis amb semaglutida oral, no es va detectar cap increment de la incidència de pancreatitis, que va ser molt baixa en tots els grups de tractament. Tot i això, s'ha inclòs una advertència en la fitxa tècnica respecte als pacients amb història de pancreatitis, ja que aquests van ser exclosos dels ACA. En relació amb la colelitiasi, la incidència va ser molt semblant per als pacients tractats amb semaglutida i els tractats amb altres hipoglucemians no insulínics, però aquest esdeveniment va ser més freqüent quan es comparava amb placebo (0,6% vs. 0,1%, respectivament).

Increment de la freqüència cardíaca: en els ACA s'ha observat un increment de la freqüència cardíaca depenent de la dosi. Els increments amb semaglutida oral són comparables als observats amb la semaglutida SC i són d'entre un i sis batecs per minut. Aquest efecte està confirmat amb l'estudi QTc de semaglutida SC. Tot i això, s'ha considerat que aquest augment no tindria conseqüències tenint en compte els resultats positius dels estudis de seguretat CV (PIONEER-6 i SUSTAIN-6).

6.1.3. Esdeveniments adversos greus

La incidència d'EA greus va ser similar (8 % - 9 %) per als pacients tractats amb semaglutida oral i per als que van rebre comparadors (comparadors actius o placebo).

En l'estudi PIONEER 6, la proporció de subjectes que van reportar EA greus durant l'estudi va ser menor per al grup de semaglutida oral (18,9 %) que per al grup placebo (22,5%).

6.1.4. Morts

La incidència d'EA greus mortals va ser similar (0,4 % - 0,6 %) per als pacients tractats amb semaglutida oral i per als que van rebre comparadors (comparadors actius o placebo).

Durant l'estudi PIONEER 6, van morir en total setanta-un pacients i la proporció va ser més baixa per al grup de semaglutida oral (1,6%) que per al grup placebo (2,9%).

6.1.5. Discontinuations per esdeveniments adversos

Els EA gastrointestinals van ser la causa principal de discontinuació del tractament per EA en el conjunt d'estudis. Els abandonaments per EA gastrointestinals van ser del 6,9% vs. 1,1% per a semaglutida oral i placebo, respectivament.

En l'estudi PIONEER 6, va haver-hi més pacients que van discontinuar el tractament en el grup de semaglutida oral (11,6%) que en el grup de placebo (6,5%). Aquesta diferència va ser deguda principalment als efectes gastrointestinals en el grup de semaglutida oral.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)^[16] per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Precaucions

- No s'ha d'utilitzar semaglutida en pacients amb DM tipus 1 o per al tractament de la CAD. S'han notificat casos de CAD en pacients insulínoldependents que van fer una interrupció ràpida o van reduir la dosi d'insulina quan es va iniciar el tractament amb un ARGLP1.
- No se'n recomana l'ús en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva classe NYHA IV, atès que no hi ha experiència clínica amb semaglutida.
- No hi ha experiència clínica en pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica.
- **Efectes gastrointestinals:** l'ús d'ARGLP1 s'ha associat amb reaccions adverses gastrointestinals que poden causar deshidratació i deteriorament de la funció renal. S'han de prendre precaucions per evitar la pèrdua de líquids.
- **Pancreatitis aguda:** cal informar els pacients dels símptomes característics de la pancreatitis aguda, atès que s'ha observat amb l'ús d'ARGLP1. Davant la sospita de pancreatitis, s'ha d'interrompre el tractament i no s'ha de reprendre si es confirma el diagnòstic. Cal extremar la precaució en pacients amb antecedents de pancreatitis.
- **Hipoglucèmia:** els pacients tractats amb semaglutida en combinació amb una SU o insulina podrien presentar un risc més alt d'hipoglucèmia. És possible disminuir el risc amb la reducció de la dosi de SU o d'insulina.
- **Retinopatia diabètica:** s'ha observat un risc més alt de desenvolupar complicacions de retinopatia diabètica en el cas dels pacients tractats amb insulina i semaglutida SC, un risc que no es pot excloure amb l'administració de semaglutida oral. S'ha d'extremar la precaució en els pacients amb retinopatia diabètica. La millora ràpida del control glucèmic s'ha associat amb un empitjorament temporal de la retinopatia diabètica, però no es poden excloure altres mecanismes.
- **Resposta al tractament:** si la resposta al tractament amb semaglutida és menor que l'esperada, s'ha de tenir en compte que l'absorció és molt variable i pot ser mínima (el 2% - 4% dels pacients no hi tindran cap exposició), i que la biodisponibilitat de la semaglutida és baixa.
- **Excipients:** aquest medicament conté 23 mg de sodi per comprimit, que equival a l'1% de la ingesta màxima diària de 2 g de sodi recomanada per l'OMS per als adults.

Interaccions

- La semaglutida endarrereix el buidament gàstric, la qual cosa pot influir en l'absorció d'altres medicaments administrats per via oral.
 - Tiroxina: amb l'administració conjunta de semaglutida, l'exposició total de tiroxina es va incrementar un 33% després de l'administració d'una dosi única de levotiroxina. L'exposició màxima (C_{max}) no es va modificar. S'ha de considerar el monitoratge dels paràmetres tiroïdals en pacients tractats amb semaglutida i levotiroxina.
 - Warfarina: tot i que l'administració conjunta de semaglutida no va modificar els paràmetres farmacocinètics ni farmacodinàmics (mesurats per INR) de la warfarina, es recomana un

control freqüent de l'INR a l'inici del tractament amb semaglutida en pacients tractats amb warfarina o altres derivats de la cumarina.

- Es recomana esperar 30 minuts després de l'administració de semaglutida abans d'administrar altres medicaments, atès que poden interferir en l'absorció de semaglutida.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos de la semaglutida oral inclou com a risc important les complicacions de la retinopatia diabètica. Com a riscos potencials s'han considerat el càncer pancreàtic, el carcinoma medul·lar de tiroïdes i altres tipus de neoplàsies (malignes i no malignes). Es considera que manca informació sobre l'ús de semaglutida oral en embaràs i lactància, així com en pacients amb malaltia hepàtica greu.

A més, com a part del pla de gestió de riscos, s'han requerit algunes activitats de farmacovigilància addicionals tant per a la via SC com per a la via oral. Així, es duran a terme estudis (registre de casos) per avaluar el risc de carcinoma medul·lar de tiroïdes i càncer de pàncrees (estudis amb semaglutida oral i SC). A més, el risc de neoplàsies malignes i no malignes s'avaluarà en tots els futurs estudis que es duguin a terme amb semaglutida oral o SC. També s'està duent a terme un estudi per avaluar els efectes de la semaglutida a llarg termini sobre el desenvolupament i la progressió de la retinopatia diabètica, els resultats del qual estan previstos per al 2025.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els estudis que donen suport a l'autorització de semaglutida oral es consideren adequats des del punt de vista regulador. S'ha estudiat en pacients naïfs al tractament farmacològic i en pacients tractats amb diferents hipoglucemians orals (monoteràpia o biteràpia) o amb insulina però amb control insuficient. Alguns d'aquests estudis han estat controlats amb placebo i d'altres amb comparadors actius (empagliflozina, sitagliptina i un altre ARGLP1, liraglutida). Per tant, es disposa de dades d'eficàcia quan s'afegeix al tractament de base amb altres hipoglucemians i de dades comparatives amb altres hipoglucemians a més de placebo.

Els pacients inclosos, excepte per al tractament de base, han estat força homogenis: s'han exclòs dels assaigs pacients amb patologia CV (tret de PIONEER 6) i la mitjana de l'IMC ha estat per sobre de 30 i la de l'HbA1c, al voltant del 8%. La població inclosa és bastant representativa de la població amb DM2 en el nostre entorn, tot i que hi ha una infrarepresentació de pacients d'edat avançada (> 75 anys) i amb IR greu (TFG < 30 ml/min/1,73 m²), i les HbA1c es consideren moderades. En l'estudi CV, la majoria de la població presentava antecedents CV (prevenció secundària) i només el 15% va ser d'alt risc CV però sense antecedents.

La variable primària en tots els estudis ha estat el control glucèmic, mesurada com a canvi en la HbA1c respecte al valor basal a la setmana 26 i a la setmana 52, i com a percentatge de pacients que assoleixen valors d'HbA1c per sota del 7%. La reducció del pes també ha estat avaluada en tots els estudis, com a reducció mitjana i com a percentatge de pacients que assoleixen reduccions del 5% i el 10% respecte al pes a l'inici de l'estudi. També s'han considerat variables combinades d'assoliment d'objectius glucèmics i de reducció de pes en absència d'hipoglucèmies. Aquestes variables es consideren rellevants i hi ha establerts punts de tall a partir dels quals es considera que l'efecte del fàrmac és clínicament rellevant (diferència ≥ 0,3% d'HbA1c, reduccions de pes del 5%).

La durada dels estudis es considera adequada per mesurar l'efecte del tractament en el control glucèmic i el pes, però és limitada pel que fa a la valoració de resultats de morbiditat i qualitat de vida. Tot i ser un tractament habitualment crònic, l'exposició més en enllà de les vuitanta-dues setmanes és limitada.

Els resultats dels estudis d'eficàcia mostren que semaglutida oral assoleix reduccions de l'HbA1c a les vint-i-sis setmanes superiors a placebo en les diferents poblacions de pacients estudiades, amb diferències en el canvi d'HbA1c respecte a placebo que van anar del 0,8% a l'1,2% amb la dosi de 14 mg (en monoteràpia o afegit al tractament amb altres hipoglucemians orals o insulina, estudis PIONEER 1, 4, 8 i 5). Quant a les comparacions en el control glucèmic a la setmana 26 amb altres hipoglucemians no insulínics, semaglutida oral 14 mg va mostrar resultats superiors a empagliflozina 25 mg i a sitagliptina 100 mg (amb diferències en el canvi d'HbA1c al voltant del 0,5%) i no inferiors a liraglutida 1,8 mg SC. Semaglutida oral va ser superior en la reducció mitjana del pes des del basal en comparació amb placebo, sitagliptina i liraglutida. En comparació amb empagliflozina, no es van poder detectar diferències.

Els estudis inclouen mesures de resultats informats pel pacient (SF-36, DTSQs...), però no s'ha pogut demostrar cap diferència rellevant davant dels altres tractaments actius.

En general, els ARGLP1 han demostrat reduccions més grans en HbA1c que els ISGLT2 i els IDPP4, i similars a les SU i la pioglitazona (vegeu l'annex 2). Entre els ARGLP1, dulaglutida, semaglutida i liraglutida són els principis actius que han demostrat reduccions de més magnitud en HbA1c.³⁰ Per a la semaglutida oral, es disposa de comparacions directes amb un ISGLT2 (empagliflozina) i un IDPP-4 (sitagliptina), però no amb repaglinida, pioglitazona o SU, els altres grups farmacològics disponibles en el nostre entorn quan no s'assoleix l'objectiu terapèutic amb la MET en monoteràpia. Només es disposa de dades comparatives directes amb un altre ARGLP1, la liraglutida: en l'estudi PIONEER 4, semaglutida oral 14 mg va demostrar que és no inferior a liraglutida SC 1,8 mg quan s'afegeix al tractament amb MET o MET més un ISGLT2 en la mitjana de reducció de l'HbA1c i, a més, el percentatge de pacients que assoleixen HbA1c < 7% va ser similar per als dos grups de tractament. Els resultats van ser similars quant a la reducció de pes. No es disposa de dades comparatives directes amb la semaglutida SC.

El perfil de seguretat coincideix amb el conegut per a altres ARGLP1. Els efectes adversos més freqüents són els gastrointestinals, que es presenten amb una freqüència superior en comparació amb placebo i amb empagliflozina i sitagliptina. En comparació amb liraglutida SC, semaglutida oral va presentar una incidència d'efectes gastrointestinals lleugerament superior.

L'estudi PIONEER 6 va demostrar que semaglutida oral no augmenta la morbiditat CV, en un estudi ben dissenyat.

Quant al problema de seguretat relacionat amb la retinopatia diabètica ja detectat anteriorment amb la semaglutida SC, aquest risc no s'ha pogut descartar. En els estudis de la semaglutida oral es van excloure els pacients amb retinopatia proliferativa o edema macular que requerissin tractament agut, però, malgrat aquesta selecció de pacients, es va detectar un excés del risc d'entre el 0,5% i l'1%. Està descrit que les millores ràpides en el control glucèmic, com succeeix amb semaglutida, poden associar-se a un deteriorament transitori de la retinopatia diabètica.³¹ Aquest empitjorament també s'ha descrit per a l'exenatida en una sèrie de casos i, a més, en l'estudi de seguretat CV de dulaglutida i liraglutida, la variable composta que va mesurar les complicacions de la retinopatia diabètica va ser desfavorable per als dos ARGLP-1, tot i que de forma no estadísticament significativa. Amb la informació disponible actualment, no es pot descartar un efecte deleteri de la semaglutida en la retinopatia diabètica.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 7 es presenten els costos de semaglutida oral i dels altres ARGLP1.

Taula 7. Cost de la semaglutida oral i dels seus comparadors

	Semaglutida oral	Semaglutida SC	Dulaglutida	Exenatida diària	Exenatida setmanal	Liraglutida	Lixisenatida
Presentació	Rybelsus® 3 mg, 7 mg, 14 mg, 30 comprimits	Ozempic® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg; ploma multidosi	Trulicity® 1,5 mg, 0,75 mg; ploma monodosi	Byetta® 10 mcg; ploma multidosi	Bydureon® 2 mg; ploma monodosi	Victoza® 18 mg; ploma multidosi	Lyxumia® 20 mcg; ploma multidosi
Preu envàs (€)†	122,81	133,9 €	133,9 €	133,5 €	93,3 €	120,6 €	115,2 €
Posologia (dosi manteniment)	7-14 mg/dia	0,5-1 mg/setmana	1,5 mg/setmana	10 mcg/12h	2 mg/setmana	1,2 - 1,8 mg/dia	20 mcg/dia
Cost dia (€)	4,09 €	4,78 €	4,78 €	4,45 €	3,33 €	4,02 € - 6,03 €	4,12 €
Cost tractament anual (€)	1.494,19 €	1.745,48 €	1.745,48 €	1.623,89 €	1.216,75 €	1.467,18 € - 2.200,77 €	1.502,11 €
Cost incremental anual	Referència	-251,29 € (-14,40%)	-251,29 € (-14,40%)	-129,70 € (-7,99%)	+277,43 € (+22,80%)	+27,01 € a - 706,58 € (+1,84% a - 32,11%)	-7,92 € (-0,53%)

REF: referència; SC: subcutània.

† PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) del mes de novembre del 2021.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Estimació del nombre de pacients

A partir de les dades del nombre de pacients amb tractament amb hipoglucemians no insulínics en els últims cinc anys (2016-2020) extretes del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, s'ha estimat el creixement d'aquest grup per als anys 2021, 2022 i 2023. Posteriorment, s'ha considerat una introducció de semaglutida oral de l'1,22% i de l'1,69% del total de pacients amb DM2 tractats el primer i el segon anys després de la seva comercialització, segons les dades aportades pel laboratori (vegeu la taula 8).

Taula 8. Estimació del nombre de pacients tractats amb semaglutida oral

	Any 2022	Any 2023
Nombre estimat de pacients amb tractament HNI*	450.576	458.944
% pacients amb semaglutida	1,22	1,69
Nombre estimat de pacients amb tractament amb semaglutida oral	5.497	7.756

*Estimat a partir de les dades anuals del període 2016-2020 amb una regressió exponencial; HNI: hipoglucemiant no insulínic.

S'ha estimat un percentatge de desplaçament de cadascun dels grups terapèutics que serà el mateix tots dos anys. Així, s'ha estimat que el 80% dels tractaments amb semaglutida oral provindran del desplaçament d'altres fàrmacs del grup dels ARGLP1; un 12%, dels IDPP4; un 5%, dels ISGLT2; un 2%, d'insulines, i un 1%, de SU. Aquests percentatges de desplaçament són similars als proposats pel laboratori.

Taula 9. Cost incremental de semaglutida oral davant dels seus comparadors

	SEMA oral	ARGLP1 ⁽¹⁾	IDPP4 ⁽²⁾	ISGLT2 ⁽³⁾	INS ⁽⁴⁾	SU ⁽⁵⁾
Cost tractament anual (€)†	1.494,19	1.745,48	674,50	617,96	466,00	41,40
Cost incremental anual (€ i %)	REF	-251,29 € (-14,40%)	+819,69 (+121,52%)	+876,23 (+141,79%)	+1.028,19 (+220,64%)	+1.452,79 (+3.509,15%)

† PVP + IVA - RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), novembre 2021; (1) S'ha considerat el preu de dulaglutida; (2) S'ha considerat el preu de sitagliptina; (3) S'ha considerat la mitjana de preu de dapagliflozina i empagliflozina; (4) S'ha considerat el cost d'insulina glargina i insulina NPH a una dosi de 40 UI/dia; (5) S'ha considerat la mitjana de preu de glicazida, glimepirida i glipizida; **ARGLP1**: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **IDPP4**: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; **INS**: insulina; **ISGLT2**: inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **SEMA**: semaglutida; **SU**: sulfonilurees.

Taula 10. Càlcul de l'impacte pressupostari per la quota de mercat estimada per SEMA oral

	Cost sense SEMA oral		Cost amb SEMA oral		Impacte pressupostari	
	Any 2022	Any 2023	Any 2022	Any 2023	Any 2022	Any 2023
SEMA oral*	0 €	0 €	8.213.603 €	11.589.167 €		
ARGLP1**	7.026.476 €	9.588.157 €	0 €	0 €		
IDPP4**	444.929 €	627.783 €	0 €	0 €		
ISGLT2**	174.918 €	246.804 €	0 €	0 €		
INS**	51.232 €	72.287 €	0 €	0 €		
SU**	2.276 €	3.211 €	0 €	0 €		
TOTAL	7.699.832 €	10.538.244 €	8.213.603 €	11.589.167 €	+513.771 €	+1.050.923€

* Estimacions segons el nombre de pacients de la taula 8; ** desglossament segons el nombre de pacients tractats amb SEMA que provenen de cadascun dels grups terapèutics.

Per al càlcul de l'impacte s'han tingut en compte les baixades de preu per al grup dels ARGLP1 del 9% i del 3% en els propers dos anys. Segons aquests càlculs, la introducció de SEMA oral portaria a un increment de la despesa atès que SEMA oral desplaçaria opcions amb preu més baix i ja no seria molt més barata respecte del ARGLP1 comparador utilitzat (dulaglutida).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. CatSalut. 2017. (document de consens)¹⁴

- Considera la MET com el tractament d'elecció en primera línia. En cas d'intolerància o contraindicació, les SU (o repaglinida) serien la primera opció i, posteriorment, la pioglitazona o els IDPP4.
- Com a segon esglau terapèutic se situaria la combinació MET+SU (o repaglinida), amb els ISGLT2 (alternativa prioritzada), la pioglitazona i els IDPP4 com a tractaments alternatius.
- En el tercer esglau es recomana la insulinització. Si no es pot considerar la insulinització, es recomana la teràpia triple amb ISGLT2 (alternativa prioritzada), pioglitazona, IDPP4 o els ARGLP1. Es recomana reservar els ARGLP1 per als pacients amb IMC ≥ 35 kg/m².
- També es recomana que quan s'esculli un ISGLT2 o un ARGLP1 en un pacient amb malaltia CV establerta, cal utilitzar els que hagin demostrat en aquesta població un benefici a nivell CV.

No inclou recomanacions específiques sobre la semaglutida oral perquè l'elaboració de la pauta d'harmonització és anterior a la disponibilitat d'aquesta.

Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la RedGDPS. Fundación RedGDPS (Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud).¹ Algoritmo de tratamiento de la DM2 2020 (<https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020/>) (document de consens)

- Considera MET com el tractament farmacològic d'elecció en primera línia en DM2, excepte en pacients amb FG < 30 ml/min. La segona línia de tractament es basa en diferents condicions clíniques.
- Recomana l'ús d'ARGLP1 combinats amb MET en les situacions clíniques següents:
 - Pacients amb malaltia CV establerta i pacients amb malaltia renal crònica amb FG 30-59 ml/min (alternativa a ISGLT2).
 - Pacients obesos (alternativa a ISGLT2).
 - Pacients amb HbA1c > 9 % asimptomàtic (alternativa a qualsevol altre hipoglucemiant no insulínic).
- Recomana l'ús d'ARGLP1 (liraglutida, dulaglutida o semaglutida) en pacients amb FG < 30 ml/min en primera línia com a monoteràpia (alternativa als IDPP4).
- Recomana l'ús d'ARGLP1 en triple teràpia en la resta de situacions, abans d'afegir insulina basal.

No inclou recomanacions específiques sobre la semaglutida oral perquè l'elaboració de la guia i l'algorisme és anterior a la disponibilitat d'aquesta.

NICE Guideline NG28: Type 2 diabetes in adults: management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015 (actualitzat 2019)⁶

- L'elecció del tractament s'ha de basar en l'efectivitat, la seguretat i la tolerabilitat del tractament, les comorbiditats, la polimediació i les preferències del pacient, així com les indicacions aprovades i el cost.
- El tractament d'elecció en primera línia és la MET d'alliberació immediata. En cas de contraindicació s'han de considerar els IDPP4, pioglitazona o SU. També els ISGLT2 en lloc d'IDPP4 si les SU i la pioglitazona no són apropiades.
- Com a teràpia doble, es recomana la combinació de MET amb IDPP4, pioglitazona, SU o ISGLT2 (només si la SU està contraindicada, no es tolera o hi ha risc important d'hipoglucèmies).
- Com a teràpia triple, es recomana MET + SU + IDPP4/pioglitazona, MET + SU/pioglitazona + canagliflozina/empagliflozina, MET + SU + dapagliflozina o insulinització.
- Si la teràpia triple amb hipoglucemians orals no és efectiva, no es tolera o està contraindicada, s'ha de considerar MET+SU+ARGLP1 si l'IMC ≥ 35 kg/m² i hi ha altres problemes mèdics o psicològics associats a l'obesitat. Si l'IMC < 35 kg/m², cal considerar si el tractament amb insulina té implicacions laborals o la pèrdua de pes podria beneficiar altres comorbiditats relacionades amb l'obesitat. Només s'ha de continuar amb l'ARGLP1 si hi ha una reducció d'almenys un 1,0% en l'HbA1c i una pèrdua de pes d'almenys un 3% del pes corporal inicial en sis mesos.
- El tractament amb ARGLP1 en combinació amb insulina només s'ha de realitzar a l'atenció especialitzada i amb un equip multidisciplinari.

No inclou recomanacions específiques sobre la semaglutida oral perquè l'elaboració de la guia és anterior a la disponibilitat d'aquesta.

Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association (ADA). 2020. (document de consens)¹⁵

- Considera MET com el tractament d'elecció en primera línia en DM2. La segona línia de tractament es basa en diferents condicions clíniques i en els costos.
- En pacients amb malaltia CV establerta o factors d'alt risc, malaltia renal crònica o insuficiència cardíaca, es recomana afegir-hi un ISGLT2 o un ARGLP1 amb benefici CV demostrat.
- En pacients que necessitin reduccions glucèmiques superiors a les que es poden assolir amb els fàrmacs orals, prefereix els ARGLP1 a la insulina.
- Menciona l'existència de semaglutida oral, tot i que no inclou recomanacions específiques.

Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Organització Mundial de la Salut (OMS). 2018.³²

- Es recomanen les SU en segona línia de tractament si hi ha control inadequat amb MET, o en monoteràpia si la MET està contraindicada (recomanació forta, qualitat de l'evidència moderada).

- Es recomana com a tercera línia de tractament insulina en pacients no controlats adequadament amb MET i/o SU (recomanació forta, qualitat de l'evidència molt baixa).
- Si la insulina no és apropiada, s'hi pot afegir un IDPP4, un ISGLT2 o PIO (recomanació feble, qualitat de l'evidència molt baixa).

No inclou recomanacions específiques sobre la semaglutida oral perquè l'elaboració de la guia és anterior a la disponibilitat d'aquesta.

Avaluacions per altres organismes

Taula 4. Recomanacions d'altres organismes sobre semaglutida oral

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	No avaluat
Scottish Medicines Consortium (SMC) ³³	Escòcia	07.09.2020: recomana el finançament de Rybelsus® només en combinació amb altres hipoglucemians orals o amb insulina basal, com a alternativa a altres ARGLP1.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁴	Canadà	06.2021: recomana el finançament de la SEMA oral junt amb la dieta i l'exercici per a millorar el control glucèmic en adults amb DM2, afegida a metformina en pacients que no assoleixen un control glucèmic adequat amb la metformina sola o afegit a altres fàrmacs hipoglucemians. No s'ha d'administrar junt amb altres ARGLP1 o IDPP4 i el preu del tractament ha de ser equivalent al del ARGLP1 amb el preu més baix.
Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁵	França	16.12.2020: opinió desfavorable al finançament de Rybelsus®, atès que no s'han pogut identificar situacions en les quals l'ús sigui prioritari respecte a les altres alternatives disponibles.

Informe de posicionament terapèutic

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

Data de publicació: 10 de gener de 2021

Considera SEMA oral com a una opció de tractament en els casos següents:

- Tractament combinat doble amb MET: en els casos en els que es consideri apropiat l'ús d'un ARGLP1 afegit a MET i sempre i quan hi hagi intolerància o estigui contraindicat l'ús de la combinació MET+SU. SEMA oral + MET representa una alternativa de tractament oral a altres ARGLP1 d'administració sc, de la mateixa manera que podrien ser alternatives les combinacions dobles de MET + altres hipoglucemians orals o insulina.
- En tractament combinat triple: SEMA oral, en combinació amb MET + SU o amb altres hipoglucemians orals quan les SU estan contraindicades, representa una alternativa de tractament als altres ARGLP1 d'administració sc, als altres hipoglucemians orals o a la insulina.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 24. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari†

	SU	REPAGLINIDA	PIOGLITAZONA	IDPP4	ISGLT2	ARGLP1	INSULINA
Reducció d'HbA1c	Alta	Alta	Alta	Mitjana	Mitjana	Alta	Molt alta
Efectes renals	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	Potencial efecte positiu* CANA i DAPA: ↓ progressió de la malaltia renal diabètica en estudis en pacients amb malaltia renal	Potencial efecte positiu* No estudis específics	Neutre
Efectes en la IC	Neutre	Neutre	↑ risc d'IC i d'exacerbacions	Saxagliptina: ↑ hospitalitzacions per IC en estudis de seguretat CV (alogliptina?)	Potencial efecte positiu* EMPA i DAPA: ↓ hospitalitzacions i mort CV en pacients amb IC	Neutre	Neutre
Efectes oftàlmics	↓ Comp. oftàlmiques	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	SEMA: ↑ comp. oftàlmiques en estudis de seguretat CV	↓ Comp oftàlmiques
Efectes en els esdeveniments CV majors (MACE-3)	Neutre	Neutre	Potencial efecte positiu observat en variables secundàries	Neutre	EMPA, CANA: ↓ MACE-3 en els estudis de seguretat CV* Resta: neutre	LIRA, DULA: ↓ MACE-3 en els estudis de seguretat CV* Resta: neutre	Neutre
Risc d'hipoglucèmia	Moderat-alt	Moderat-baix	Molt baix	Baix	Molt baix	Baix	Alt
Efecte sobre el pes	Lleuger augment	Lleuger augment	Lleuger augment	Neutre	Lleugera disminució	Disminució	Augment
Reaccions adverses	Hipoglucèmia	Hipoglucèmia	Retenció de líquids (edema, anèmia, IC), risc de fractura òssia, càncer de bufeta	Pancreatitis aguda, infeccions, dolor articular	Depleció de volum, hipotensió, infecció genitourinària, cetoacidosi, possible augment d'amputacions no traumàtica de membres inferiors	GI (náusees, vòmits), pancreatitis, betzoar	Hipoglucèmia, reaccions locals i lipodistrofia al lloc d'injecció
Contraindicacions	IR greu (TFGe < 30 mL/min/1,73 m ²), IH greu	IH greu	Hepatopatia, IC, càncer de bufeta	IH (segons fàrmac individual)	TFGe < 45mL/min (excepte CANA < 30 mL min) Tots: IH greu, hipovolemia	-	Hipoglucèmia

	SU	REPAGLINIDA	PIOGLITAZONA	IDPP4	ISGLT2	ARGLP1	INSULINA
Interaccions de rellevància clínica	Azoles	Gemfibrozil Ciclosporina	Gemfibrozil	Saxagliptina amb inhibidors potents del CYP3A4 (azoles, IP, diltiazem, macròlids, etc.)	Diürètics	-	Pioglitazona (retenció hídrica)

ARGLP1: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **CANA:** canagliflozina; **comp:** complicacions; **CV:** cardiovascular; **DAPA:** dapagliflozina; **EMPA:** empagliflozina; **GI:** gastrointestinal; **IC:** insuficiència cardíaca; **IH:** insuficiència hepàtica; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IDDP4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **IP:** inhibidors de la proteasa; **IR:** insuficiència renal; **ISGLT2:** inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2; **MACE-3:** esdeveniments CV majors (inclou mort CV, infart de miocardi no mortal i ictus no mortal); **MET:** metformina; **ND:** no disponible; **SU:** sulfonilurees; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimat.

*Dades provinents d'estudis de seguretat CV amb disseny principal de no inferioritat respecte a placebo. Els resultats de superioritat s'han d'interpretar amb precaució i calen estudis confirmatoris, ateses les limitacions metodològiques dels estudis i el caràcter exploratori d'algunes variables.

Bibliografia

1. Fundación RedGDPS (Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. [Internet]. 2018 [citad 22 juliol 2020]. Disponible a: https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia DM2_web.pdf
2. Care D, Suppl SS. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S14-31.
3. 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*. 2012;55:88-93.
4. Incidencia de la diabetes tipo 2 en España 2018: Estudio di@bet.es-incidencia. Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud (RedGDPS). 2018.
5. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Enquesta de Salut de Catalunya 2019: Resultats principals de l'ESCA 2019. Resum executiu. [Internet]. 2020 [citad 22 juliol 2020]. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/estadistiques-sanitaries/enquestes/Enquesta-de-salut-de-Catalunya/Resultats-de-lenquesta-de-salut-de-Catalunya/documents/2019/resum-executiu_ESCA-2019.pdf
6. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults: management [NG17]. London (United Kingdom) [Internet]. 2019 [citad 22 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>
7. Yu OHY, Suissa S. Identifying Causes for Excess Mortality in Patients With Diabetes: Closer but Not There Yet. *Diabetes Care*. 2016;39:1851-3.
8. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39:1987-95.
9. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Soriguer F, Goday A, et al. Evaluation of health-related quality of life according to carbohydrate metabolism status: A Spanish population-based study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol*. 2012;2012.
10. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3-16.
11. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av en Diabetol*. 2013;29:182-9.
12. Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno J, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health*. 2013;9:17.
13. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Heal Econ*. 2016;17:1001-10.
14. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.(Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de . 2017.
15. See S, Care D, Suppl SS. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S98-110.
16. Ficha técnica de Rybelsus® (semaglutida). Novo Nordisk A/S. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citad 22 juliol 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430008/FT_1201430008.html
17. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Villegas ECM, et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42:1724-32.

18. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42:2272-81.
19. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults with Type 2 Diabetes Uncontrolled with Metformin Alone or with Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321:1466-80.
20. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394:39-50.
21. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:528-39.
22. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PIONEER 8 trial. *Diabetes Care*. 2019;42:2262-71.
23. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:515-27.
24. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21:499-508.
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841-51.
26. Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, Karagiannis T, Matthews DR, Tsapas A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22:335-45.
27. Nuhoho 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.
28. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I, Sørrig R, Treppendahl MB, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. Vol. 22, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020. 442-451 p.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Rybelsus® (semaglutide). EMA/EMA/95374/2020. Amsterdam (Països Baixos): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citat 20 juliol 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf
30. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1 (ARGLP1) per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. [Internet]. [citat 4 agost 2020]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/Diabetis-DM2/docs-compartits-ARGLP1-DM2/informe-tec-CAMAPCE-ARGLP1-DM2.pdf
31. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21:454-66.
32. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2018. [Internet]. 2018 [citat 22 juliol 2020]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

33. Scottish Medicines Consortium (SMC). Semaglutide 3mg, 7mg and 14mg tablets (Rybelsus®) [Internet]. 2020 [citat 26 octubre 2021]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-rybelsus-abbreviated-smc2287/>
34. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Reimbursement Recommendation Semaglutide (Rybelsus) [Internet]. 2021 [citat 26 octubre 2021]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_semaglutide_%28rybelsus%29.pdf
35. Haute autorité de santé. Sémaglutide RYBELSUS 3 mg, 7 mg, 14 mg, comprimés [Internet]. 2020 [citat 26 octobre 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18787_RYBELSUS_PIC_INS_AvisDef_CT18787.pdf