

SEMAGLUTIDA ORAL

Diabetes mellitus tipo 2

2022; (1)
<https://doi.org/10.11119/FEM2022-01>



<https://www.cadime.es>

NUEVA FORMA DE ADMINISTRACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Semaglutida (DCI)	A10BJ - Análogos al péptido similar al glucagón (aGLP-1).
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Rybelsus® (Novo Nordisk.)	30 comprimidos de: 3, 7 y 14 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Mayo, 2022.	Con receta médica. Visado.

PUNTOS CLAVE

- Semaglutida oral (SE oral) es un agonista de receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), que ya estaba disponible anteriormente para administración subcutánea.
- SE oral está financiado para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m²), en terapia combinada con otros antidiabéticos (no en monoterapia), incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.
- SE oral a dosis máxima, en terapia combinada, fue más eficaz en la reducción de HbA1c que los antidiabéticos frente a los que se ha comparado: sitagliptina, empagliflozina y liraglutida.
- Su perfil de seguridad es semejante a otros arGLP-1, a excepción de mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y mayor riesgo de retinopatía diabética.
- La administración oral podría suponer una ventaja en relación a la subcutánea; pero las condiciones de administración que requiere SE oral podrían conllevar dificultades en la toma de la medicación.
- A la vista de los datos disponibles, SE oral no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.



NO SUPONE UN
AVANCE
TERAPÉUTICO

QUÉ ES

Semaglutida oral (SE oral) es el primer agonista de receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) de administración oral; que anteriormente ya estaba comercializada para administración por vía subcutánea (SE sc). SE oral ha sido autorizada para mejorar el control glucémico en el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada con dieta y ejercicio: en **monoterapia**, cuando la metformina (MET) no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicación; y, en **terapia combinada**, añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la DM2, incluyendo insulina (1,2). SE oral está financiada sólo en terapia combinada (no en monoterapia) para el tratamiento de la DM2 en personas con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Los comprimidos no se deben partir, triturar ni masticar. Se administra por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío, con un sorbo de agua (hasta medio vaso de agua, equivalente a 120 ml) y al menos 30 minutos antes de tomar alimentos, agua u otros medicamentos orales. La dosis inicial recomendada es de 3 mg/día; después de cuatro semanas se debe incrementar a 7 mg/día; y transcurridas al menos 4 semanas a 14 mg/día (1-3).

Una vía oral
con
condiciones.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS 2

Cuando las medidas no farmacológicas (dieta, control del peso, ejercicio y deshabituación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado, MET en monoterapia constituye la primera opción de tratamiento de la DM2. En caso de intolerancia o contraindicación a MET y en función de las características y comorbilidades de cada paciente, se recomienda monoterapia con: sulfonilureas (gliclazida, glimepirida), repaglinida, pioglitazona, iDPP-4, iSGLT-2 o arGLP-1. Cuando la monoterapia a dosis óptima y con cumplimiento adecuado es insuficiente para alcanzar los objetivos de glucemia, se recomienda terapia doble, considerando añadir: un iSGLT-2 o un arGLP-1, en pacientes con enfermedad CV, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal u obesidad; un iDPP4, si presenta fragilidad; o, una sulfonilurea (SU) (gliclazida o glimepirida), si el paciente no presenta condicionantes clínicos. Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia, se recomienda intensificar el tratamiento, siendo las opciones en función de las características y preferencias del paciente: insulinización; arGLP-1 o triple terapia oral (4,5) ([Ver algoritmo](#)).



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

SEMAGLUTIDA ORAL (SE oral) FRENTE A SUS COMPARADORES (en terapia combinada)

Comparadores de referencia	EMPAGLIFLOZINA	SITAGLIPTINA	LIRAGLUTIDA	SEMAGLUTIDA sc
Eficacia	SE oral (14 mg/día) superior	SE oral (14 mg/día) superior	SE oral (14 mg/día) no inferior	Similar
Seguridad	Diferente	Diferente	SE oral igual o inferior	Similar
Pauta	Ventaja teórica para SE oral			
Coste	SE oral más cara	SE oral más cara	SE oral más cara	SE oral algo más barata

EFICACIA

La eficacia de SE oral se evaluó en diez ensayos clínicos fase IIIa (Programa PIONEER 1-10), de los cuales siete fueron pivotaes (*PIONEER* 1-5, 7 y 8) aleatorizados, paralelos y multicéntricos; en total se incluyeron 9.543 pacientes, de los cuales 5.707 recibieron SE oral. El programa incluye un estudio de seguridad cardiovascular (*PIONEER* 6); y, dos estudios en población japonesa (*PIONEER* 9 y 10). La variable principal de eficacia fue el cambio en HbA1c con respecto al valor basal a los 6 meses, excepto en el estudio *PIONEER* 7 en el que la variable principal se definió como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7%, en la semana 52. (1).

Tres de los siete estudios pivotaes evaluaron la eficacia de SE oral en monoterapia y en terapia combinada, **frente a placebo**; la reducción de HbA1c con la dosis máxima (14 mg/día) osciló entre 0,8 y 1,2 % a las 26 semanas. La reducción de peso fue significativa solo con la dosis de 14 mg/día (-2,3 kg) (1).

En los cuatro ensayos comparativos **frente a: empagliflozina, sitagliptina y liraglutida** en terapia combinada con otros anti-diabéticos; la dosis de 14 mg/día de SE oral fue más eficaz en la reducción de HbA1c, siendo las diferencias de: 0,4%, 0,5 % y 0,1%, respectivamente; estadísticamente significativas, pero de relevancia clínica cuestionable. En la reducción de peso las diferencias fueron significativas frente a sitagliptina (entre 1,6 kg y 2,5 kg) y liraglutida (1,2 kg), pero no hubo diferencia frente a empagliflozina (1).

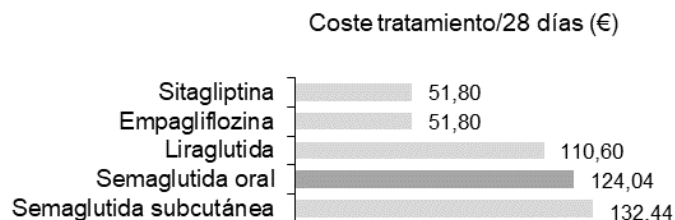
SEGURIDAD

En el análisis conjunto de los estudios fase III, un 74,9% de los pacientes con SE oral presentaron efectos adversos (EA) frente al 73,0% en el grupo comparador activo o placebo. Se observó un perfil comparable al conocido previamente para SE sc y otros fármacos del mismo grupo terapéutico. Los EA más frecuentes fueron náuseas, diarrea y vómitos, en general leves o moderados y de carácter dosis dependiente (1,2).

El 8,6% de los pacientes en los grupos SE oral y 9,0% en los grupos comparadores presentaron eventos **adversos graves**: incremento del riesgo de retinopatía diabética (entre 0,5% y 1%), particularmente evidente en pacientes con retinopatía diabética previa y con el uso previo de insulina; y, mayor proporción de neoplasias malignas (6,4%) y no malignas (5,7%), que se incluyeron en el Plan de Gestión de Riesgos de la EMA (1).

Los resultados del estudio de seguridad cardiovascular (*PIONEER* 6), muestran que SE oral no tiene un efecto negativo sobre la variable compuesta MACE, que incluye: muerte cardiovascular más infarto no mortal más ictus no mortal (1,3).

COSTE



LUGAR EN TERAPÉUTICA

En terapia combinada, SE oral fue más eficaz que los comparadores en la reducción de HbA1c y del peso. El perfil de seguridad fue similar al de otros arGLP-1, a excepción de mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y mayor riesgo de retinopatía diabética (1-3).

SE oral ha mostrado ser no inferior a placebo en la reducción de la mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares mayores, mientras que liraglutida fue superior a placebo en la reducción de dichas variables cardiovasculares (1,2,6).

La vía de administración oral podría suponer una ventaja en relación a la administración subcutánea. Sin embargo, la biodisponibilidad SE oral es limitada (~1%) y su absorción variable y dependiente de múltiples factores, como la cantidad de agua con la que se administra, la ingesta concomitante con alimentos o el tiempo de ayuno posterior a la administración del comprimido. Se ha observado una elevada variabilidad intra e interindividual en los niveles plasmáticos de SE tras la administración de SE oral, y en algunos pacientes la absorción puede ser mínima (2-4% no tendrán exposición al tratamiento) (1,2). Las condiciones de administración que requiere SE oral podrían conllevar dificultades en la toma de la medicación en pacientes que reciban otros tratamientos que se deban administrar en ayunas (1,2).

SE oral está financiada -mediante visado- para el tratamiento de la DM2 en personas con obesidad con IMC ≥ 30 Kg/m², en terapia combinada con otros anti-diabéticos (no en monoterapia), incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio no proporcionan un control glucémico adecuado.

A la vista de los datos disponibles, SE oral **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Informe de Posicionamiento terapéutico de semaglutida oral (Rybelsus®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 65/2021. [AEMPS. 2022.](#)
- 2- Ficha Técnica de Rybelsus®. [CIMA 2020.](#)
- 3- EPAR Rybelsus®: semaglutida. [EMA/H/C/004953/0000.2020.](#)
- 4- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2022. [Diabetes Care 1 January 2022; 45 \(Supplement 1\):S125-S143.](#)
- 5- Mata Cases M et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. [Diabetes Práctica 2020; 11\(2\):41-76.](#)
- 6- Marso SP et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. [N Engl J Med. 2016 Nov 10;375\(19\):1834-44.](#)