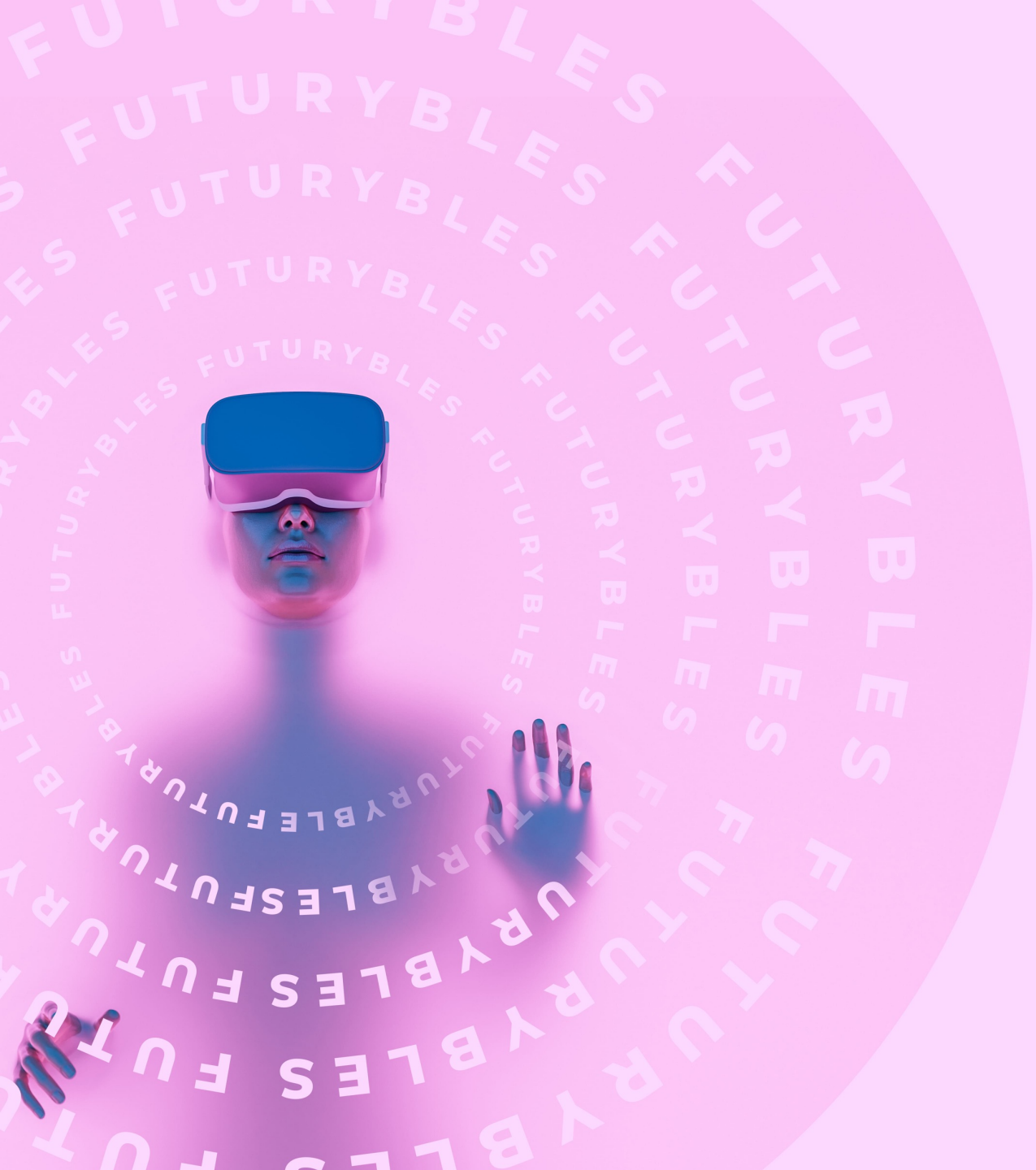
Dr. Alberto Muela Molinero
Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León

novo nordisk®

Agenda

- Introducción
- Reducción de MACE en pacientes con diabetes y alto RCV
- Potencial beneficio renal de los ar-GLP1
- Beneficio de la combinación de arGLP-1 e iSGLT-2 a nivel cardiovascular y renal
- Resultados en vida real con semaglutida oral
- Semaglutida oral, innovación en la diabetes

novo nordisk®



Introducción

novo nordisk®

Los pacientes con DM2 presentan un elevado riesgo cardiovascular[1]

La diabetes multiplica el riesgo de enfermedades vasculares[1]

X2

Razón de riesgos de eventos vasculares en personas con y sin DM2 basadas en el análisis de 530,083 pacientes[1,2]

	Número de casos	HR (IC del 95%)	I^2 (IC del 95%)
Enfermedad coronaria*	26.505	2,00 (1,83–2,19)	64 (54–71)
Muerte coronaria	11.556	2,31 (2,05–2,60)	41 (24–54)
Infarto de miocardio no mortal	14.741	1,82 (1,64–2,03)	37 (19–51)
Subtipo de ictus*			
Ictus isquémico	3.799	2,27 (1,95–2,65)	1 (0–20)
Ictus hemorrágico	1.183	1,56 (1,19–2,05)	0 (0–26)
Ictus no clasificado*	4.973	1,84 (1,59–2,13)	33 (12–48)
Otras muertes vasculares	3.826	1,73 (1,51–1,98)	0 (0–26)

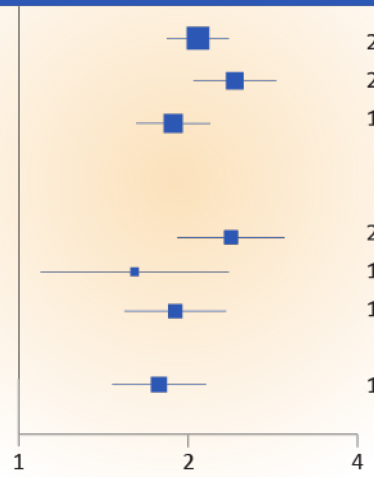
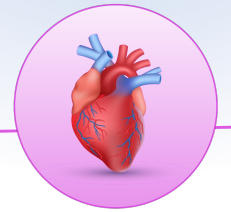


Figura 1 de Sarwar N, *et al. 2010.*[2]

25%

Persistencia de riesgo CV residual en personas con DM2[1]

A pesar de tener controlados: HbA_{1c}, tensión arterial sistólica y peso[1]



Las razones de riesgo se ajustaron según la edad, el tabaquismo, el índice de masa corporal y la presión arterial sistólica y, cuando correspondía, se estratificaron por sexo y brazo de ensayo. Los 208 resultados de enfermedad coronaria que contribuyeron al total general no pudieron contribuir a los subtotales de muerte coronaria o infarto de miocardio no mortal porque había <11 casos de estos subtipos de enfermedad coronaria en algunos estudios.
*Incluye eventos mortales y no mortales.
DM2: diabetes mellitus tipo 2; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **CV:** cardiovascular; **HR:** Hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza.

1. Cosentino F, *et al*. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. 2. Sarwar N, *et al*. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

novo nordisk®

La expectativa de vida está reducida en personas con DM2 y enfermedad CV o ERC[1]

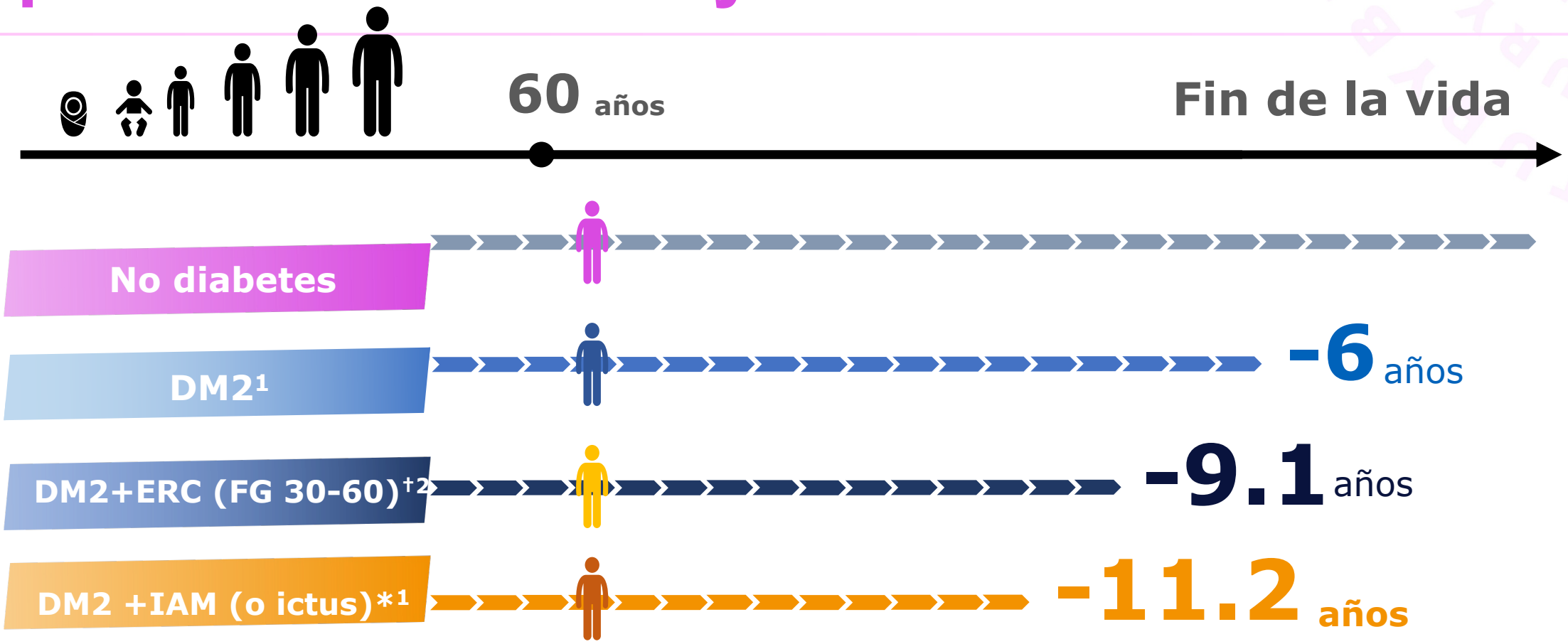


Figura creada a partir de los datos de Di Angelantonio E, *et al. 2015 y Wen CP, et al. 2017.*[1,2]

*Varón de 60 años con diabetes y enfermedad CV o ERC; †ERC estadíos 1–3

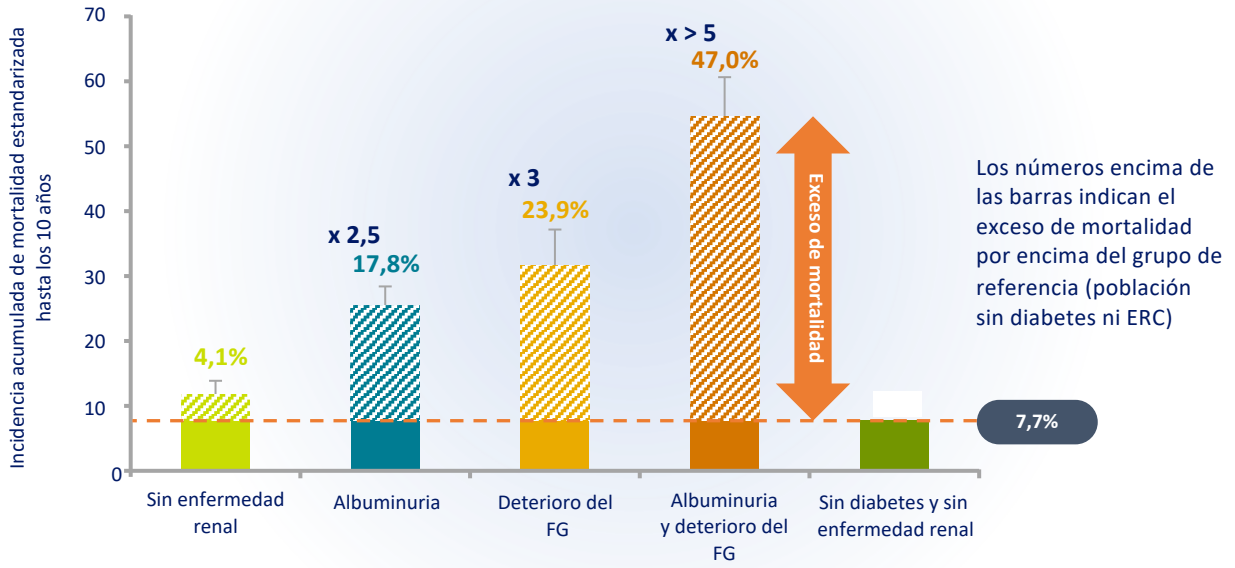
CV: cardiovascular; **ECVD:** enfermedad cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ERC:** enfermedad renal crónica; **IAM:** infarto agudo de miocardio

1. Di Angelantonio E, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. JAMA. 2015 Jul 7;314(1):52-60. doi: 10.1001/jama.2015.7008. 2. Wen CP, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. Kidney Int. 2017 Aug;92(2):388-396. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.030.

novo nordisk®

ERC en la DM2: una complicación creciente con un pronóstico complejo

Pronóstico asociado de la DM2 con o sin ERC[1]



Adaptado a partir de la Figura 2 de Afkarian M, et al.[1]

Casi el 40% de los pacientes adultos con DM2 presentará ERC, lo que representa una carga importante en esta población[2]

ERC: enfermedad renal crónica; **FG:** filtrado glomerular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2.

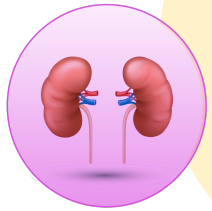
1. Afkarian M, *et al*. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013 Feb;24(2):302-8. doi: 10.1681/ASN.2012070718.; 2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8ª edición. Bruselas, Bélgica: IDF, 2017. Disponible en: http://www.diabetesatlas.org. Acceso: abril 2024.

novo nordisk®

En España, 3 de cada 10 pacientes con DM2 también sufren ERC[1-3]

El **7,8%†**

de la población adulta española presenta DM2 diagnosticada[1]



La **ERC††** afecta al

15,1%

de la población adulta[2]

La ERC afecta al

27,9%

de los pacientes con **DM2**[3]

La **DM2** representa la principal causa de ERC avanzada **y diálisis** y es responsable del

24,7 %

de los **casos de tratamiento sustitutivo renal**[3]

†La prevalencia total de DM2 en España es del 13,8%, siendo el 7,8% la prevalencia de diabetes conocida.[1] ††El estadio 3a fue el grado de ERC más prevalente (10,0%). Las prevalencias de los estadios 1, 2, 3b, 4 y 5 fueron del 1,5, del 1,8, del 1,6, del 0,2 y del 0,0%, respectivamente.[2]

ERC: enfermedad renal crónica; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2.

1. Soriguer F, *et al*. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):88-93. doi: 10.1007/s00125-011-2336-9.. ***2.*** Gorostidi M, *et al*. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. Nefrologia (Engl Ed). 2018 Nov-Dec;38(6):606-615. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.04.004. ***3.*** *Gómez-Huelgas R, et al.* Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrologia 2014;34(1):34-45.*

novo nordisk®

A pesar de una intervención multifactorial existe un riesgo residual importante de desarrollo de enfermedad renal diabética† en pacientes con DM2[1]

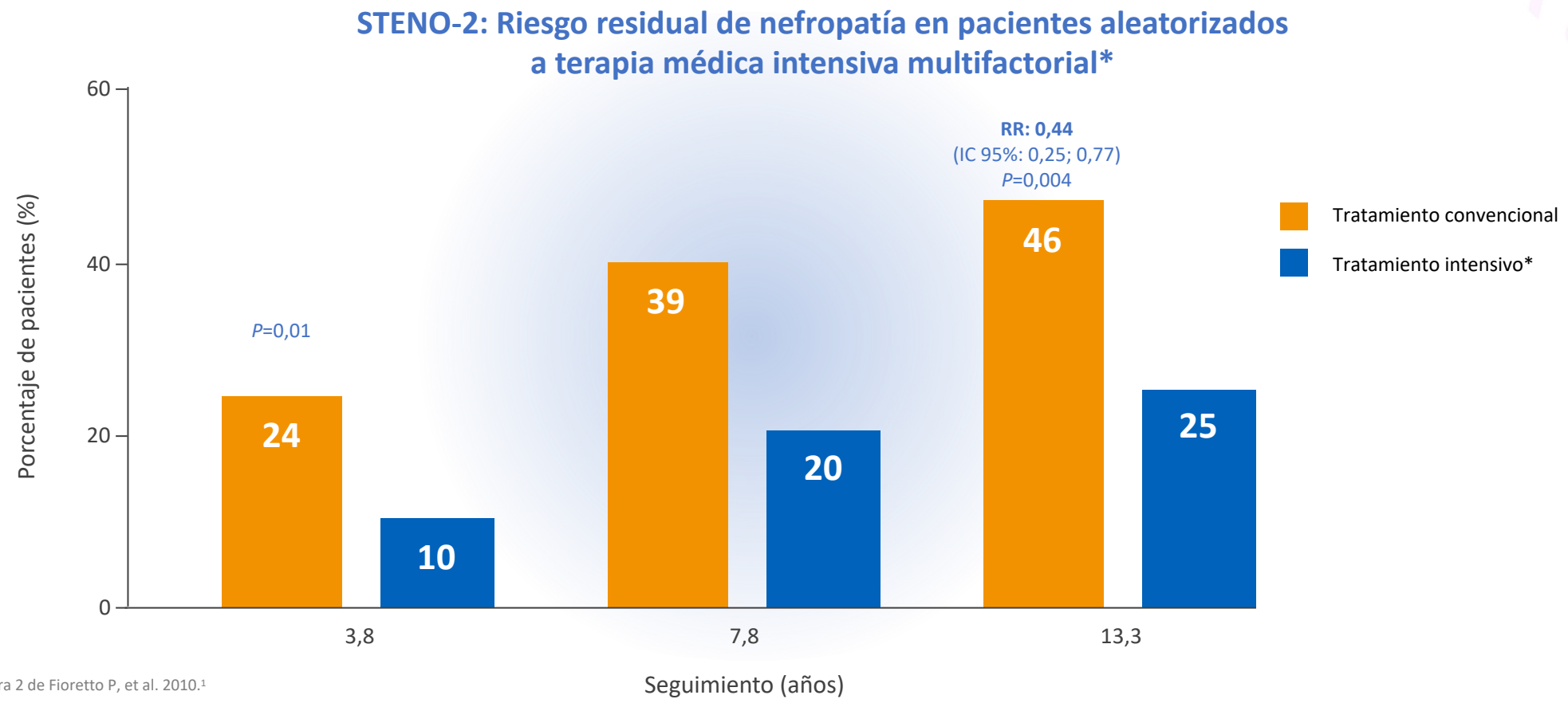


Figura 2 de Fioretto P, et al. 2010.[1]

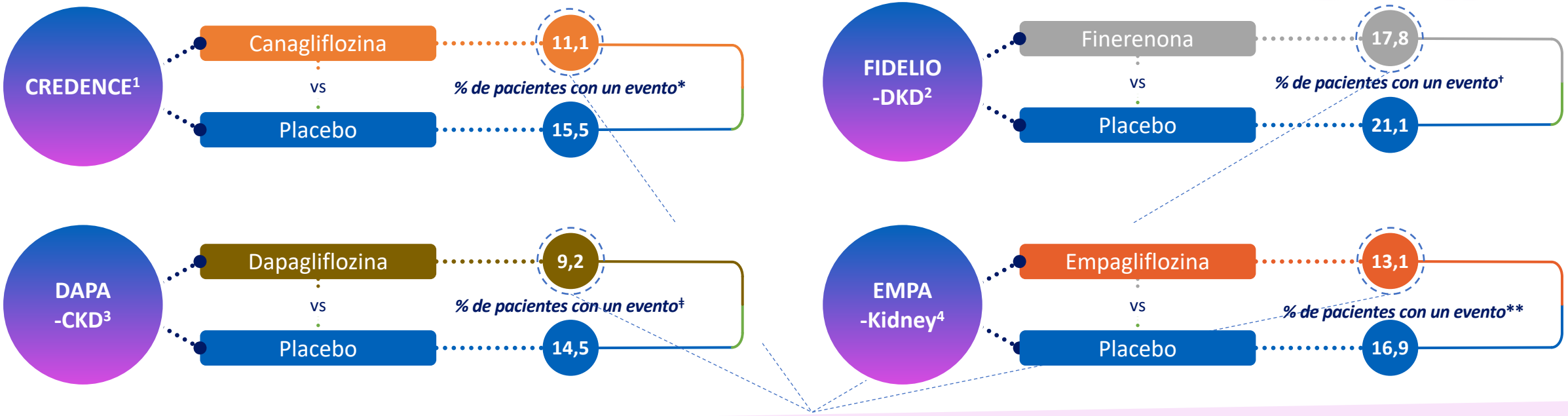
†La enfermedad renal diabética se define como una excreción urinaria de albúmina superior a 300 mg/24 h en dos o tres muestras de orina consecutivas. *Terapia antidiabética, agentes antihipertensivos, estatinas, aspirina, vitaminas C y E.

IC: intervalo de confianza; **RR:** riesgo relativo; **DM2:** diabetes tipo 2.

1. Fioretto P, et al. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions. Nat Rev Endocrinol. 2010 Jan;6(1):19-25. doi: 10.1038/nrendo.2009.213.

novo nordisk®

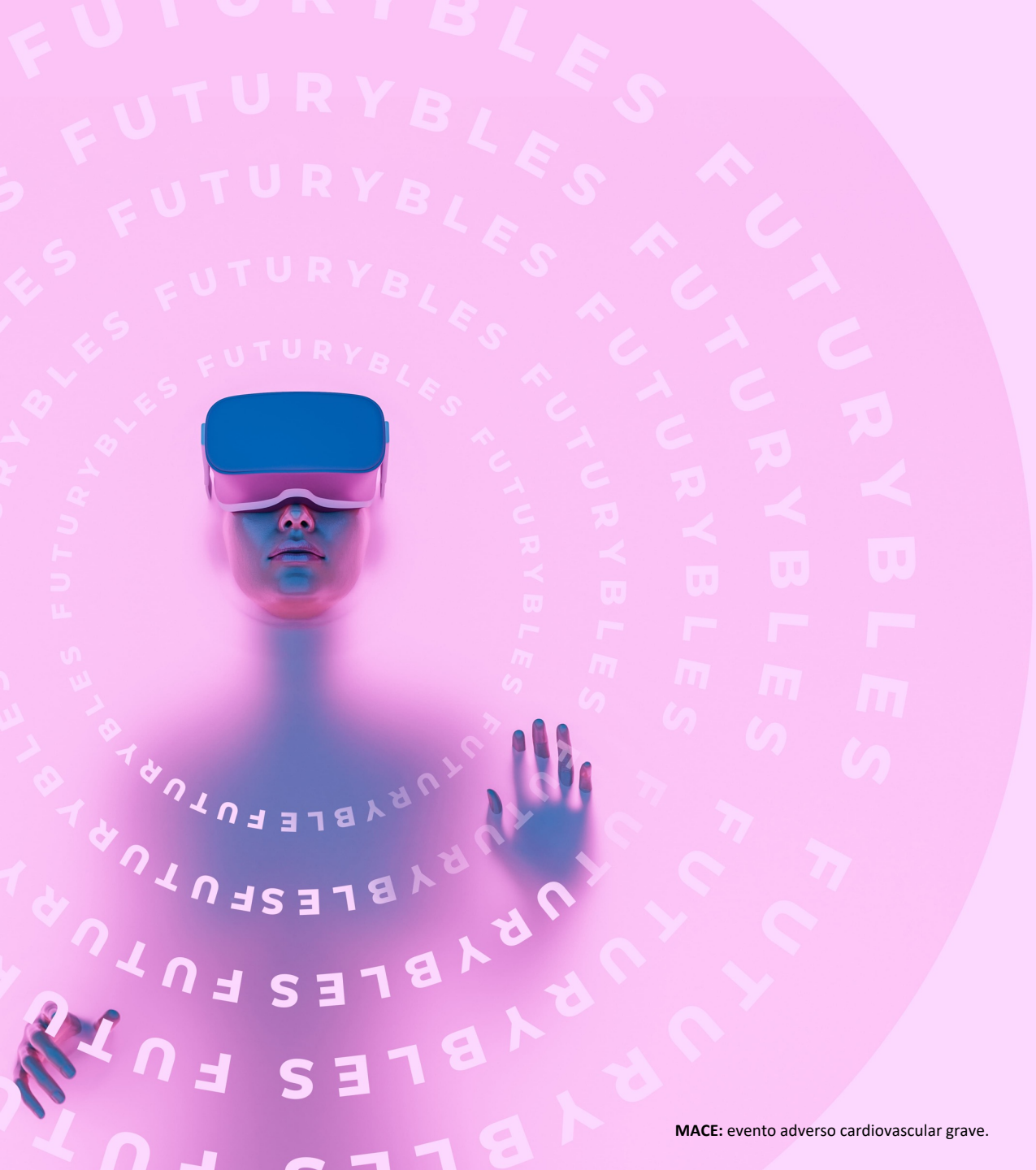
Y este riesgo persiste a pesar del empleo de fármacos altamente efectivos[1-4]



- En ensayos recientes con objetivo primario renal realizados con iSGLT2 y ARMs, **un número considerable de sujetos en la rama del comparador activo experimentaron el objetivo renal compuesto[1-4]**
- Esto sugiere que persiste **un "riesgo residual" significativo** y que existe la **necesidad de disponer de opciones terapéuticas adicionales[1-4]**

*Objetivo primario compuesto: primer evento de ESKD (dialisis, trasplante, or TFGe sostenida <15 mL/min/1.73 m²), duplicación de la creatinina sérica o mortalidad por causas renales o cardiovasculares; †Objetivo primario compuesto: primera aparición de fallo renal, descenso sostenido ≥40% en la TFGe con respect a la basal, o muerte por causas renales; ‡El objetivo primario compuesto fue la aparición de descenso en la TFGe ≥50%, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares; **Objetivo primario compuesto: aparición por primera vez de progression de enfermedad renal (definida como enfermedad renal terminal, descenso mantenido de la TFGe <10 mL/min/1.73 m², muerte renal, o descenso mantenido ≥40% en la TFGe desde la randomización), o muerte cardiovascular. **ARMs:** antagonistas del recepetor de mineralocorticoides; **CKD:** enfermedad crónica renal; **CV:** cardiovascular; **DKD**: enfermedad renal diabética**; DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ESKD:** enfermedad renal terminal; **RR**: riesgo relativo; **TFGe:** tasa de flitración glomerular estimada. 1. Perkovic V, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. 2. Bakris G et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. 3. Heerspink H et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. 4. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. Nephrol Dial Transplant. 2022 Jun 23;37(7):1317-1329. doi: 10.1093/ndt/gfac040

novo nordisk®



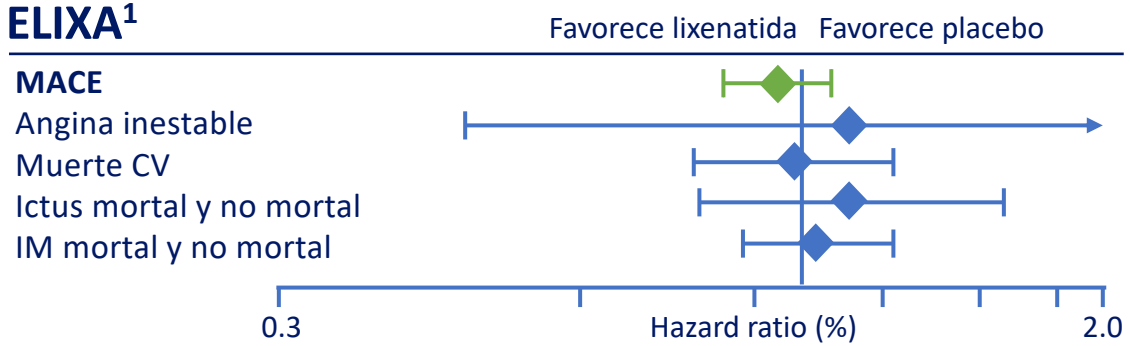
Reducción del MACE en pacientes con diabetes y alto RCV

MACE: evento adverso cardiovascular grave.

novo nordisk®

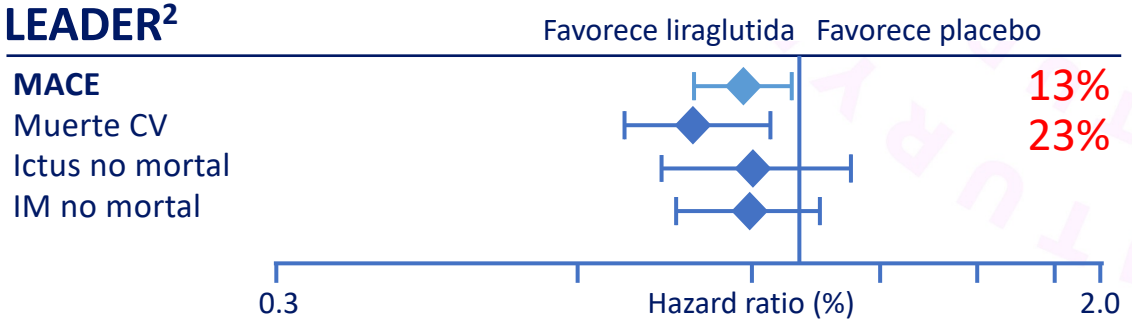
Efecto de los arGLP-1 en los eventos cardiovasculares[1-4]

ELIXA[1]



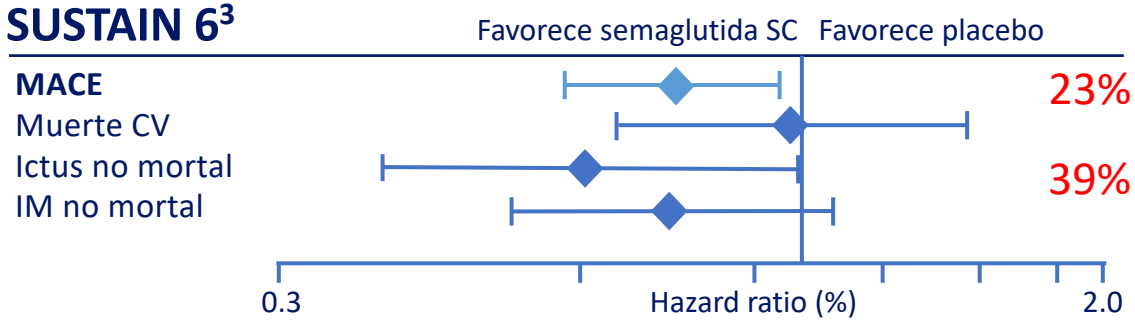
p=0.81 para superioridad; *p*<0.001 para no inferioridad

LEADER[2]



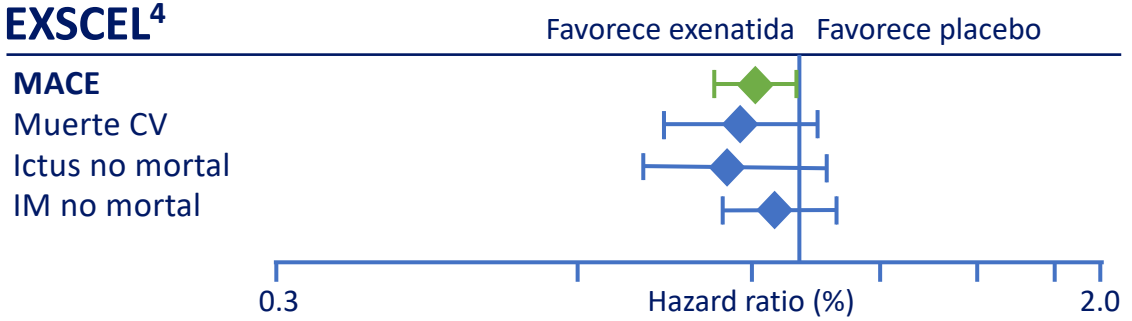
p=0.01 para superioridad; *p*<0.001 para no inferioridad

SUSTAIN 6[3]



p=0.02 para superioridad; *p*<0.001 para no inferioridad

EXSCEL[4]



p=0.06 para superioridad; *p*<0.001 para no inferioridad

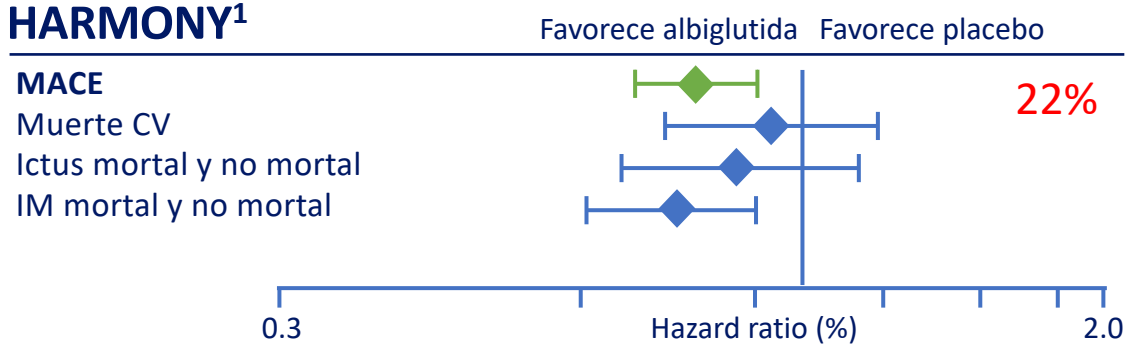
Gráficas construidas a partir de los datos de Pfeffer MA, et al. 2015; Marso SP, et al. Jul 2016; Marso SP, et al. Nov 2016; Holman RR, et al. 2017.[1-4]

Los valores de p para superioridad/no inferioridad son para el *endpoint* primario. **CV:** cardiovascular; **MACE:** evento adverso cardiovascular grave; **IM:** infarto de miocardio. 1. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.; 2. Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. ; 3. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.; 4. Holman RR, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Sep 28;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917. Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha Técnica de Victoza®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/victoza-precio.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

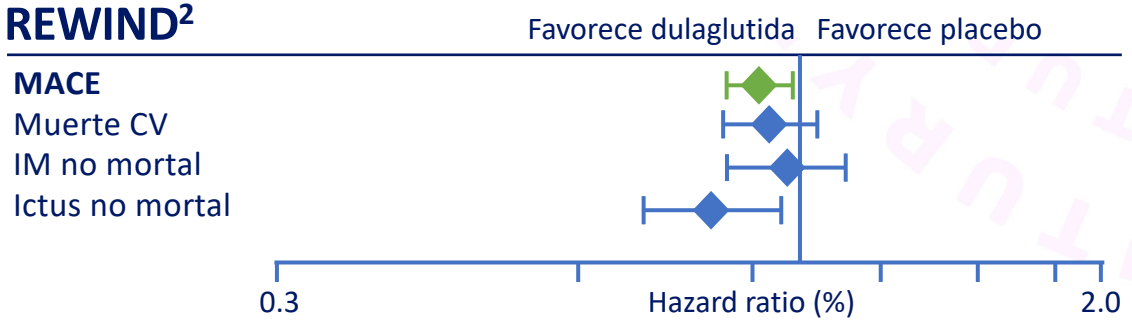
Efecto de los arGLP-1 en los eventos cardiovasculares[1-3]

HARMONY[1]



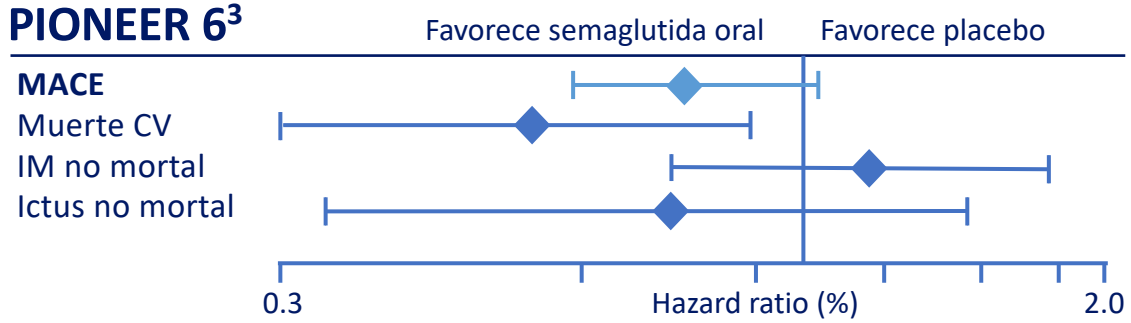
p=0.0006 para superioridad; *p*<0.0001 para no inferioridad

REWIND[2]



p=0.026 para superioridad

PIONEER 6[3]



p=0.17 para superioridad; *p*<0.001 para no inferioridad

Gráficas construidas a partir de los datos de Hernández AF, et al 2018; Gerstein HC, et al. 2019; Husain M, et a. 2019.[1-3]

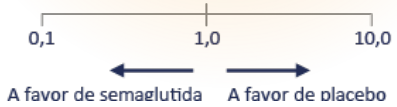
Los valores de p para superioridad/no inferioridad son para el *endpoint* primario. **CV**: cardiovascular; **MACE:** evento adverso cardiovascular grave; **IM:** infarto de miocardio. 1. Hernandez AF, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.; 2. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.; 3. Husain M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

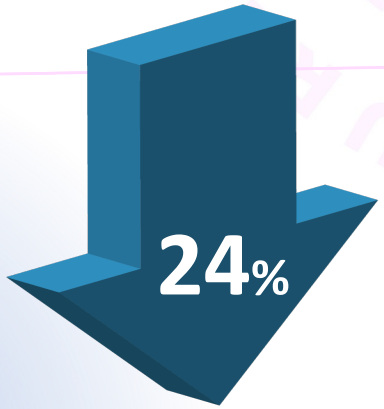
Semaglutida reduce el MACE en un 24% en pacientes con alto riesgo CV y diabetes[1]

N=6.480 pacientes con alto riesgo cardiovascular y DM2[1]

	Ensayo	Tiempo hasta el primer episodio	Semaglutida	Placebo	HR (Sema:Pbo)	(IC 95%)
MACE†	SUSTAIN 6		108/1.648 (3,2)	146/1.649 (4,4)	0,74	[0,58; 0,95]
	PIONEER 6		61/1.591 (2,9)	76/1.592 (3,7)	0,79	[0,57; 1,11]
	SUSTAIN 6 + PIONEER 6		169/3.239 (3,1)	222/3.241 (4,2)	0,76	[0,62; 0,92]
Muerte de origen CV	SUSTAIN 6		44/1.648 (1,3)	46/1.649 (1,4)	0,98	[0,65; 1,48]
	PIONEER 6		15/1.591 (0,7)	30/1.592 (1,4)	0,49	[0,27; 0,92]
	SUSTAIN 6 + PIONEER 6		59/3.239 (1,1)	76/3.241 (1,4)	0,78	[0,56; 1,10]
IM no mortal	SUSTAIN 6		47/1.648 (1,4)	64/1.649 (1,9)	0,74	[0,51; 1,08]
	PIONEER 6		37/1.591 (1,8)	31/1.592 (1,5)	1,18	[0,73; 1,90]
	SUSTAIN 6 + PIONEER 6		84/3.239 (1,5)	95/3.241 (1,8)	0,88	[0,66; 1,18]
Ictus no mortal	SUSTAIN 6		27/1.648 (0,8)	44/1.649 (1,3)	0,61	[0,38; 0,99]
	PIONEER 6		12/1.591 (0,6)	16/1.592 (0,8)	0,74	[0,35; 1,57]
	SUSTAIN 6 + PIONEER 6		39/3.239 (0,7)	60/3.241 (1,1)	0,65	[0,43; 0,97]



Adaptado a partir de la Figura 2 de Husain M, et al. 2020.[1]



Reducción del MACE[1]

(IC 95% 0,62-0,92)

† Los MACE de tres componentes incluían muerte CV, IM no mortal e ictus no mortal. Los estudios SUSTAIN 6 y PIONEER 6 ya se han notificado por separado.[1] Los datos son "durante el ensayo", analizados mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo categórico estratificado por ensayo (SUSTAIN 6 o PIONEER 6) y riesgo CV en la selección (ECV establecida y/o ERC o solo factores de riesgo CV). Indicaciones terapéuticas: Ozempic® está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, que no han sido controlados adecuada mente, como complemento de la dieta y el ejercicio: en monoterapia (no incluida en la prestación farmacéutica del SNS), cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones o añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Rybelsus® está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente para mejorar el control glucémico, como complemento de la dieta y el ejercicio: en monoterapia (no incluida en la prestación farmacéutica del SNS), cuando la metformina no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

CV: cardiovascular; **DM2**: diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** Enfermedad cardiovascular; **ERC:** Enfermedad renal crónica; **HR:** Hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza**; IM:** infarto de miocardio; **MACE:** evento adverso cardiovascular grave; **Pbo:** placebo; **Sema**: semaglutida; **SNS:** Sistema Nacional de Salud.

1. Husain M, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):442-451. doi: 10.1111/dom.13955.

Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

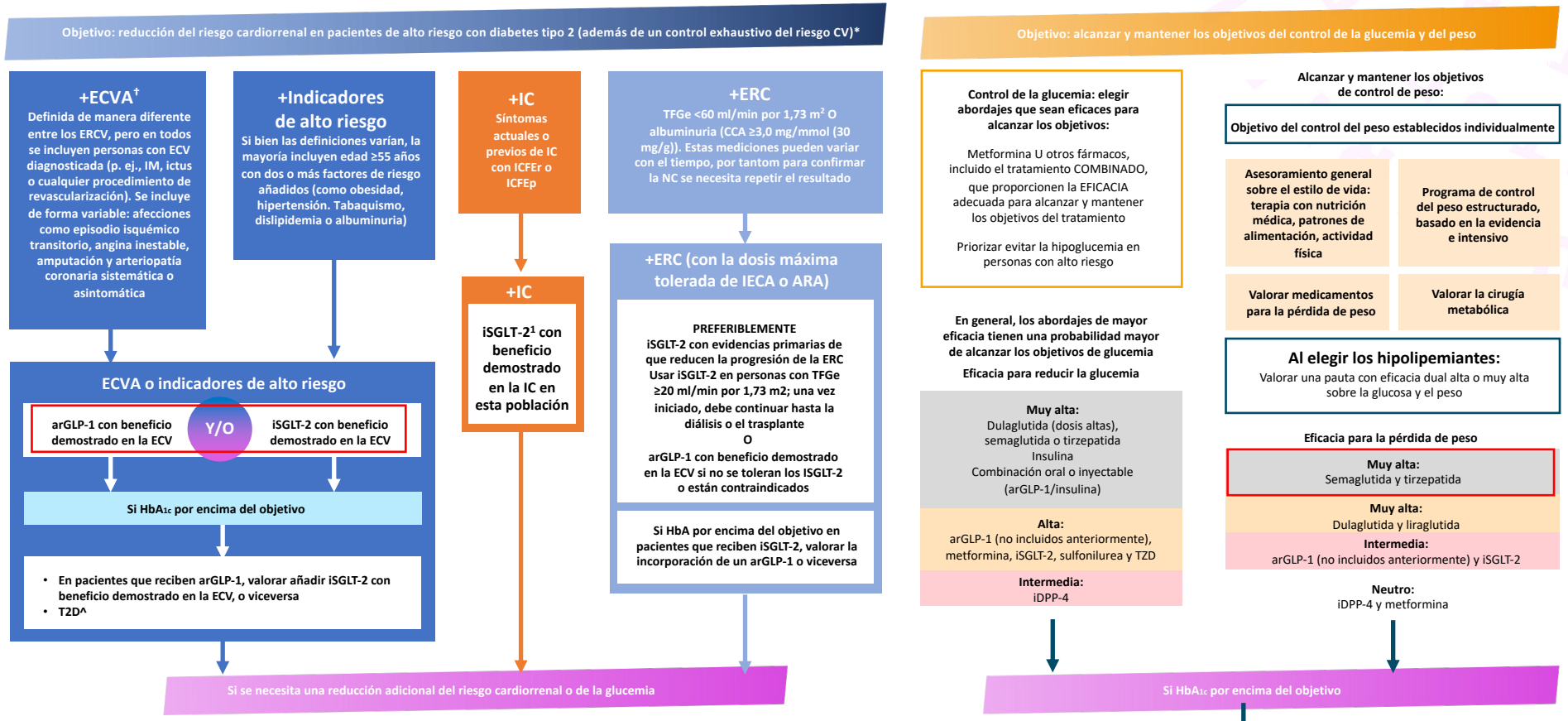
novo nordisk®

ADA 2024[1]

Uso de la medicación hipoglucemiante en el manejo de la diabetes tipo 2

Conductas de estilo de vida saludable; educación y apoyo para el autocontrol de la diabetes (DSMES); determinantes sociales de salud (DSS)

PARA EVITAR LA INERCIA TERAPÉUTICA, REEVALUAR Y MODIFICAR EL TRATAMIENTO PERIÓDICAMENTE (3-6 MESES)



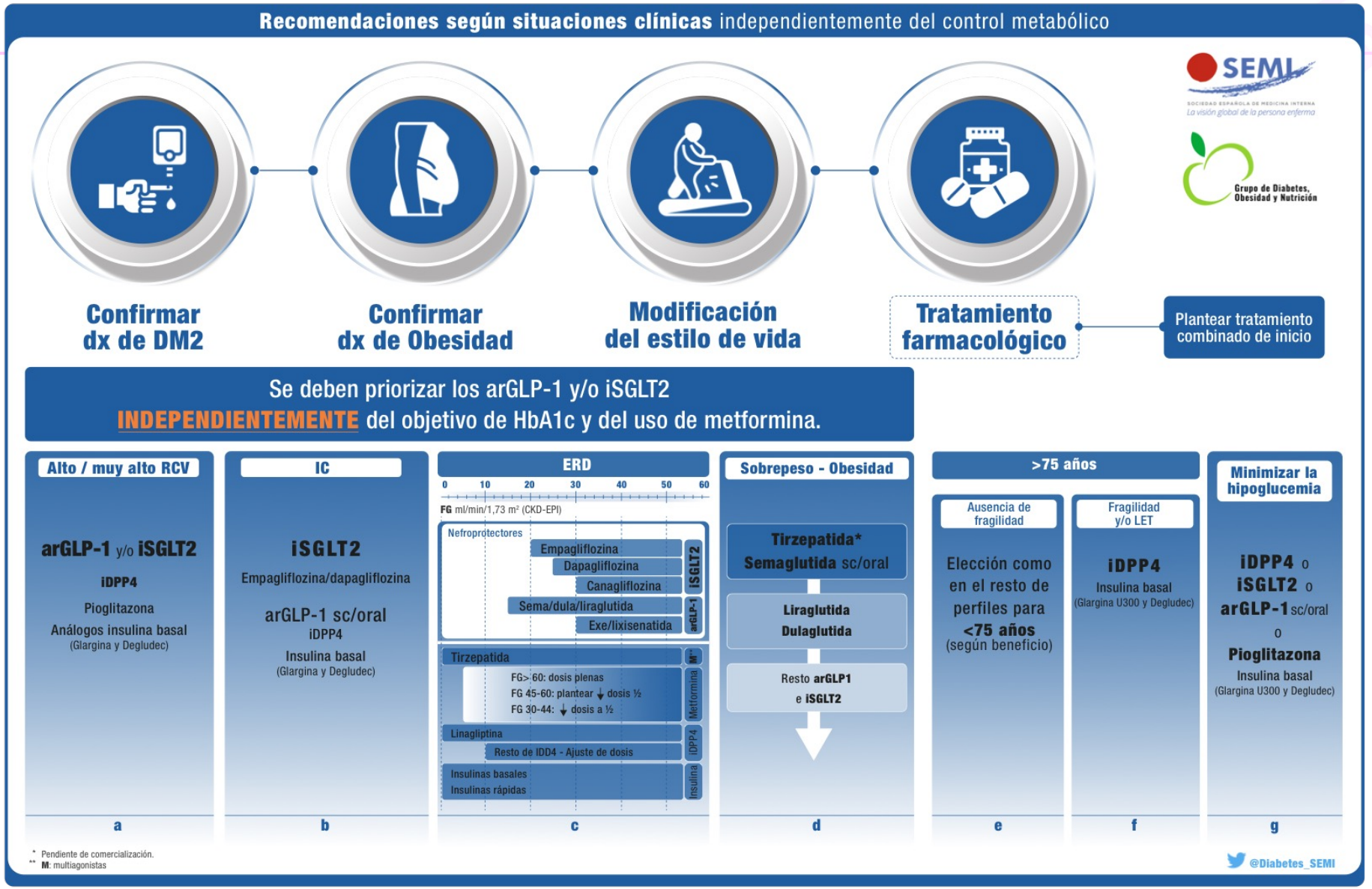
*En personas con IC_ ERC, ECV establecida o varios factores de riesgo de ECV, la decisión de usar un arGLP-1 0 ¡SGLT-2 con beneficio demostrado debe ser independiente del uso de metformina como tratamiento de base. †La recomendación es fuerte en personas con ECV y más débil para casos con indicadores de riesgo CV alto. Además, se observa una reducción mayor del riesgo absoluto, y, por tanto, del número de casos que es necesario tratar, con valores mayores del riesgo inicial y debe ser un factor para el proceso de toma de decisiones compartidas. Consultar el temo para más detalles. "Las TZD en dosis bajas pueden tolerarse mejor y su eficacia es similar, $Para SGLT-2, los estudios de resultados renales demuestran su eficacia en la reducción del riesgo compuesto de MACE, muerte CV, mortalidad por cualquier causa, IM, HIC y resultados renales en personas con DT2 con ECY establecía o riesgo alto; #En cuanto a arGLP-1, los ERCW demuestran su eficacia en la reducción del riesgo compuesto de MACE, muerte CV, mortalidad por cualquier causa, IM, ictus y criterios de valoración renales en personas con DM2 con ECV establecida o riesgo alto de ECV.

ARA: antagonistas del receptor de angiotensina; **arGLP-1**: agonista del receptor del péptido similar al glucagon de tipo 1; **CAC:** cociente albúmina-creatinine; **MCG:** monitorización continua de glucosa; **CV:** cardiovascular; **iDPP4:** inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4; **DSS:** determinantes sociales de salud; **DM2**: diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **ECVA:** enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; **ERCV:** ensayo de resultados cardiovasculares; **TFGe:** tasa de filtrado glomerular; **HIC:** hospitalización por insuficiencia cardíaca; **IC:** insuficiencia cardíaca; **ICFEp:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; **ICFEr:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **IM:** infarto de miocardio: **MACE:** Evento adverso cardiovascular grave; **ERC:** enfermedad renal crónica; **iSGLT2:** inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2; **TZD:** tiazolidinediona.

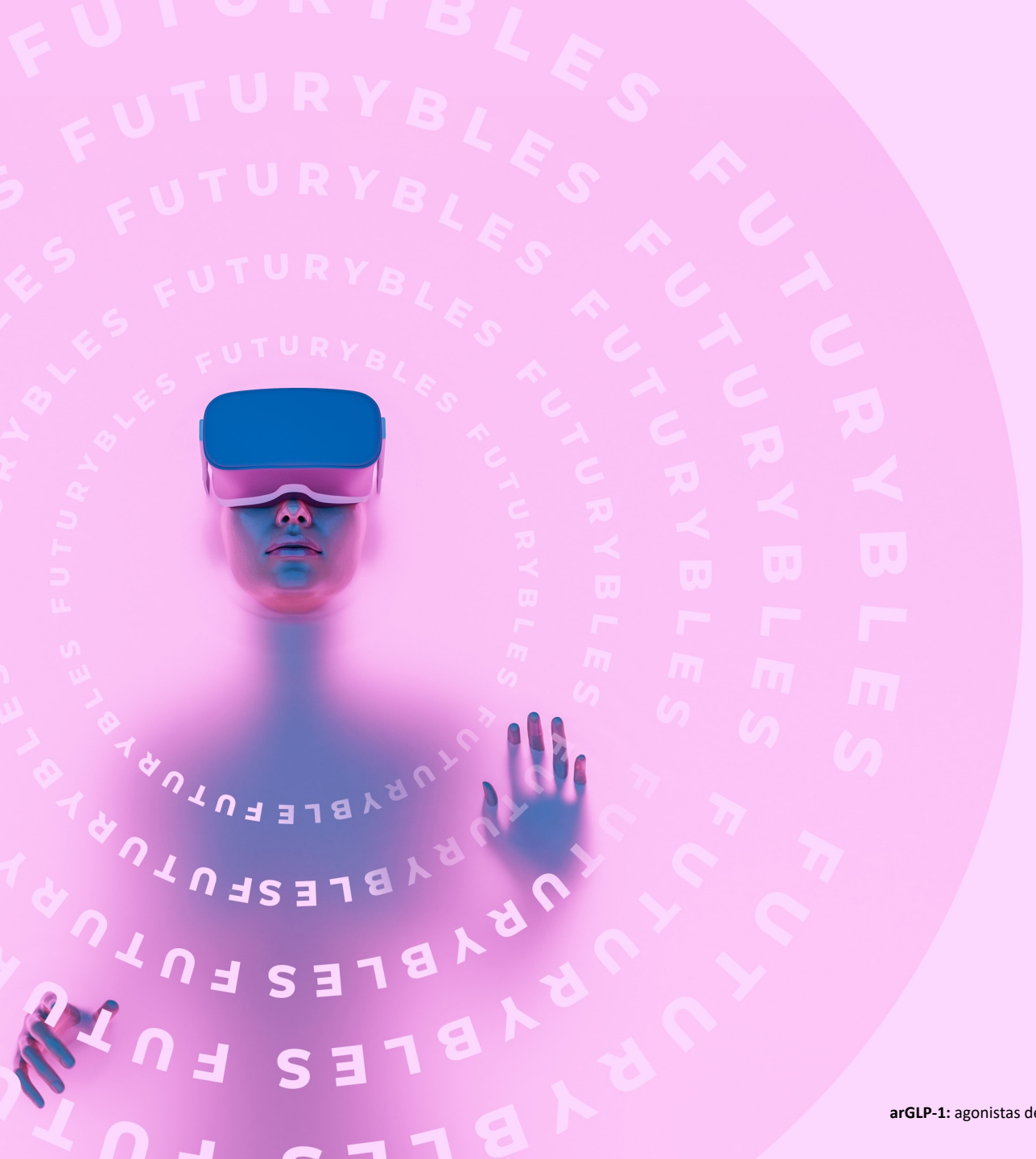
1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009. Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha Técnica de Victoza®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/victoza-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

SEMI 2024

Uso de la medicación hipoglucemiante en el manejo de la diabetes tipo 2



novo nordisk®



Potencial beneficio renal de los arGLP-1

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

novo nordisk®

Los arGLP-1 pueden aportar potenciales beneficios renales en personas con DM2[1,2]

SUSTAIN 6[1]

Aparición o empeoramiento de nefropatía

Placebo (n=1649)
100 eventos

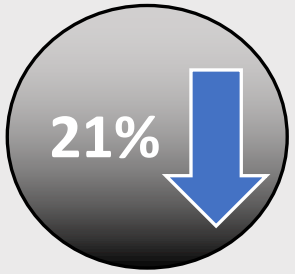
(6,1% con un evento)

Semaglutida (n=1648)
62 eventos (3,8% con evento)

HR: 0,64 (95% CI: 0,46; 0,88)
P=0,005

Meta-análisis de objetivos renales con arGLP-1 6 CVOTs[2]

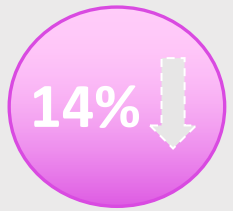
Objetivos renales compuestos (incluyen macroalbuminuria)



HR (IC 95%): 0,79 (0,73–0,87)
P<0,0001

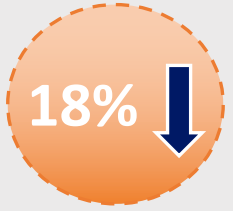
Empeoramiento de la función renal (sin incluir la macroalbuminuria)

Análisis global



HR: 0,86
IC 95%: (0,72–1,02)
P=0,089

Análisis (sin incluir ELIXA)



HR: 0,82
IC 95%: (0,69–0,98)
P=0,030

Los arGLP-1 han demostrado potenciales beneficios en objetivos renales compuestos en los CVOTS realizados en personas con DM2[1,2]

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagon tipo 1; **CVOT:** ensayo con objetivos cardiovasculares; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ERC**: enfermedad renal crónica; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza.

1. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.; 2. Sattar N et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Oct;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.

Semaglutida y liraglutida no están aprobadas para la prevención ni el tratamiento de la insuficiencia renal y la albuminuria.

Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha Técnica de Victoza®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/victoza-precio.pdf. Consultada en: abril 2024

novo nordisk®

Evidencia creciente de los beneficios potenciales de los arGLP-1 en las personas con DM2 y ERC[1-4]

El potencial beneficio renal detectado en los ensayos es mediado sobre todo por su efecto positivo sobre la albuminuria[1-4]

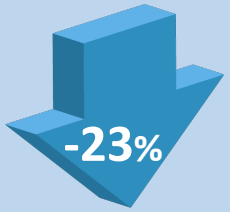
Reducciones en albuminuria vs placebo[1]

LEADER[1]

Liraglutida

UACR a los 2 años

vs placebo



ETR: 0,77

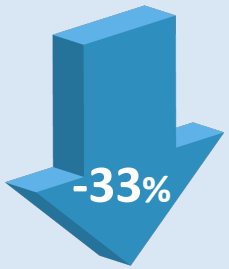
(IC 95%: 0,73–0,82) P<0,001

SUSTAIN-6[1]

Semaglutida

UACR a los 2 años

vs placebo



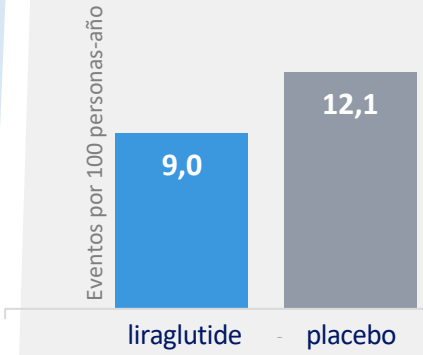
ETR: 0,67

(IC 95%: 0,60–0,76) P<0,001

Menor incidencia de macroalbuminuria de reciente aparición[2,3,4]

LEADER[2]

Liraglutida

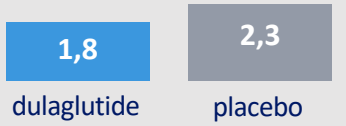


HR: 0,74

(IC 95%: 0,60–0,91) P=0,004

REWIND[3]

Dulaglutida



HR: 0,77

(IC 95%: 0,68–0,87) P<0,0001

SUSTAIN-6[4]

Semaglutida

HR: 0,54

(IC 95%: 0,37–0,77) P=0,001

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; **CI:** intervalo de confianza; **DM2**: diabetes mellitus tipo 2; **ETR:** ratio de tratamiento estimado; **ERC:** enfermedad renal crónica; **HR:** hazard ratio; UACR: cociente albúmina-creatinina en orina. 1. Shaman AM, *et al.* Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. Circulation. 2022 Feb 22;145(8):575-585. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459. ; 2. Mann JFE, *et al.* Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011.; 3. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.. 4. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

Semaglutida y liraglutida no están aprobadas para la prevención ni el tratamiento de la insuficiencia renal y la albuminuria.

Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha Técnica de Victoza®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/victoza-precio.pdf. Consultada en: abril 2024

novo nordisk®

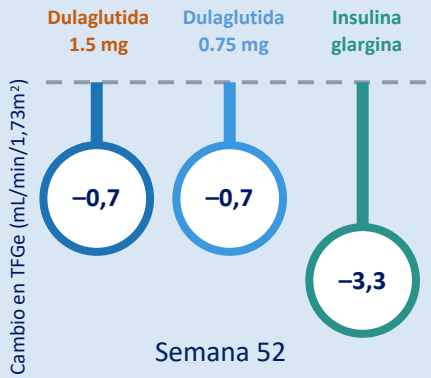
Evidencia creciente de los beneficios potenciales de los arGLP-1 en las personas con DM2 y ERC[1-3]

Los arGLP-1 pueden tener también un beneficio potencial en la TFGe, con mayor beneficio en aquellos con una función renal más deteriorada[1-3]

AWARD 7[1]

Dulaglutida vs insulina glargina

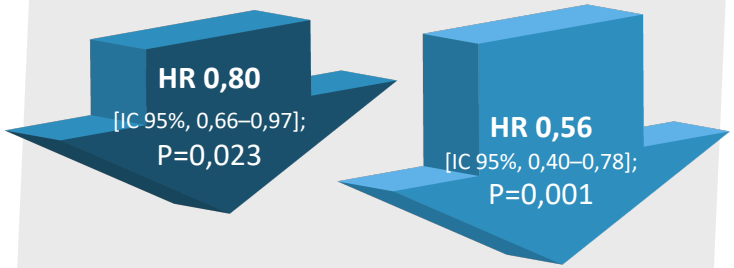
El descenso de la TFGe fue significativamente menor con dulaglutida 0,75mg y 1,5mg que con insulina glargina durante las 12 semanas (p<0,05)[1]



SUSTAIN-6 and LEADER[2]

Semaglutida y liraglutida vs placebo

Los pacientes con daño renal fueron menos propensos a presentar una reducción persistente de la TFGe del 50%[2]



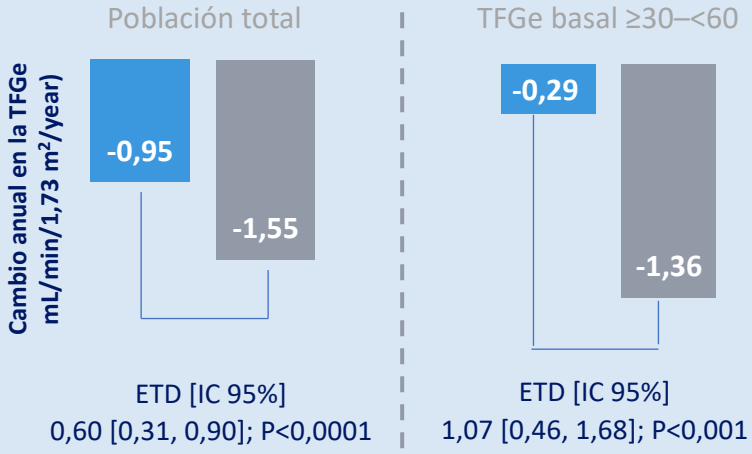
20% menos probable

44% menos probable

SUSTAIN-6 and PIONEER 6[3]

Semaglutida vs placebo

El descenso de la TFGe fue significativamente menor con semaglutida que con placebo, especialmente en personas con daño renal en el momento basal[3]



ETD [IC 95%]
0,60 [0,31, 0,90]; P<0,0001

ETD [IC 95%]
1,07 [0,46, 1,68]; P<0,001

arGLP-1: agonistas de los receptors del péptido similar al glucagon tipo 1**; CI:** interval de confianza; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ETD**: diferencias de tratamiento estimadas; **ERC**: enfermedad renal crónica; **HR**: hazard ratio; **TFGe**: tasa de filtración glomerular estimada.

1. Tuttle KR et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Aug;6(8):605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9. 2. Shaman AM, *et al.* Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. Circulation. 2022 Feb 22;145(8):575-585. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459. ; 3. Tuttle K et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. Kidney Int. 2023 Apr;103(4):772-781. doi: 10.1016/j.kint.2022.12.028.

Semaglutida y liraglutida no están aprobadas para la prevención ni el tratamiento de la insuficiencia renal y la albuminuria.

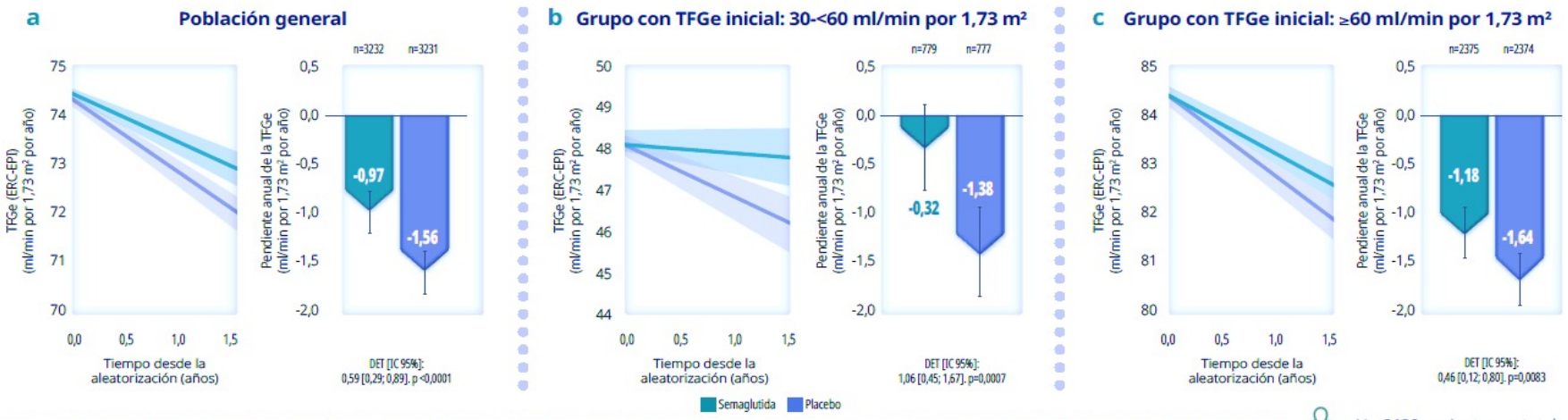
Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha Técnica de Victoza®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/victoza-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

Análisis post hoc de SUSTAIN 6 y PIONEER 6#[1]

Semaglutida: estabilidad en la función renal en personas con DM2 y alto riesgo cardiovascular[1]

Se investigaron los efectos de semaglutida vs placebo en el cambio de la TFGe a lo largo del tiempo, utilizando la pendiente de la caída de la TFGe como medida de la progresión renal[1]



Cambio anual en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe: pendiente de TFGe anual basada en el modelo) a lo largo del tiempo y desde el inicio hasta el final del tratamiento en (a) la población general y por subgrupos de TFGe inicial: (b) 30-<60 ml/min por 1,73 m². La TFGe fue calculada usando la fórmula del ERC-EPI (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) de 2009.[1]
Figura 1 de Tuttle KR, et al. 2023.[1]

- **Semaglutida redujo la caída de la TFGe** en pacientes con DM2 y alto riesgo CV, sin problemas nuevos de seguridad reportados
- El número de eventos adversos gastrointestinales fue similar independientemente de que la TFGe fuera menor o mayor de 60 ml/min/1,73m²
- **Los datos sugieren que en esta población semaglutida tiene potenciales beneficios renales,** en comparación con placebo

Semaglutida no está aprobada para la prevención ni el tratamiento de la enfermedad renal diabética. #Ensayo para evaluar los resultados cardiovasculares y otros resultados a largo plazo con semaglutida en sujetos con DM2 (SUSTAIN 6; semaglutida una vez por semana por vía subcutánea) y el ensayo que investiga la seguridad cardiovascular de semaglutida oral en sujetos con DM2 (PIONEER 6; una vez al día semaglutida oral). Los ensayos tenían diseños similares, poblaciones de ensayos y resultados preespecificados, pero diferentes duraciones de seguimiento.
CV: cardiovascular; **DET:** diferencia de tratamiento estimada; **IC:** intervalo de confianza; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ERC:** enfermedad renal crónica; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada.

Tuttle K et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. Kidney Int. 2023 Apr;103(4):772-781. doi: 10.1016/j.kint.2022.12.028.
Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

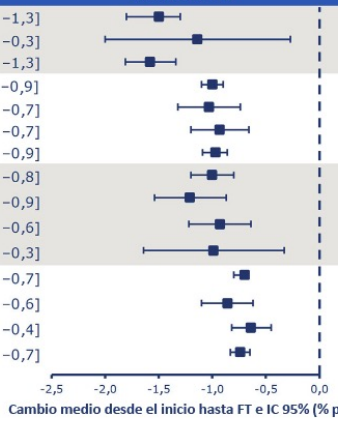
Efecto de semaglutida en reducción de HbA_{1c} independiente de la TFGe de base¥[1]

Análisis post-hoc de los programas SUSTAIN y PIONEER

Cambio medio en **HbA_{1c} y peso** por subgrupo de TFGe, ajustado por placebo (**A**) y comparador activo (**B**) desde el inicio hasta el final del tratamiento con semaglutida

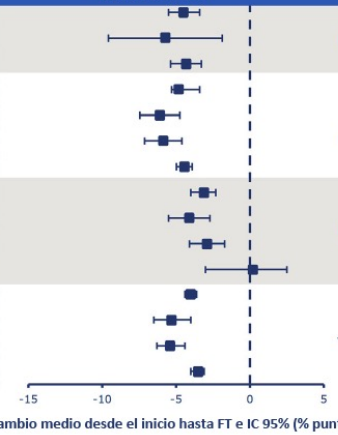
A

Ensayo	eGFR subgrupo TFGe	Número de sujetos *(n/N)*	Cambio medio en la HbA_{1c} ajustado por placebo desde el inicio hasta FT (puntos %)	IC 95%	Valor *p* para interacción*
SUSTAIN 5	Global	219/263	−1,5	[−1,8 a −1,3]	0,33
	<60	18/20	−1,1	[−2,0 a −0,3]	
	≥60	201/243	−1,6	[−1,8 a −1,3]	
SUSTAIN 6	Global	1192/1631	−1,0	[-1,1 a −0,9]	0,87
	<45	137/193	−1,0	[−1,3 a −0,7]	
	45 a <60	155/223	−0,9	[−1,2 a −0,7]	
	≥60	900/1215	−1,0	[−1,1 a −0,9]	
PIONEER 5	Global	126/163	−1,0	[−1,2 a −0,8]	0,46
	<45	54/65	−1,2	[−1,5 a −0,9]	
	45 a <60	60/83	−0,9	[−1,2 a −0,6]	
	≥60	12/15	−1,0	[−1,6 a −0,3]	
PIONEER 6	Global	1290/1584	−0,7	[−0,8 a −0,7]	0,34
	<45	121/167	−0,9	[−1,1 a −0,6]	
	45 a <60	217/267	−0,6	[−0,8 a −0,4]	
	≥60	952/1150	−0,7	[−0,8 a −0,7]	



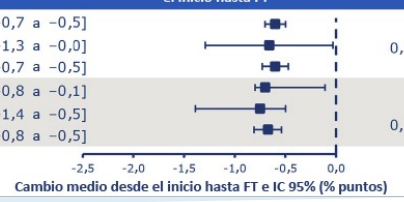
A

Ensayo	eGFR subgrupo TFGe	Número de sujetos *(n/N)*	Cambio medio en el peso ajustado por el placebo desde el inicio hasta FT (puntos %)	IC 95%	Valor *p* para interacción**
SUSTAIN 5	Global	219/263	−4,5	[−5,5 a −3,4]	0,49
	<60	18/20	−5,7	[−9,6 a −1,9]	
	≥60	201/243	−4,3	[−5,4 a −3,3]	
SUSTAIN 6	Global	1203/1631	−4,8	[−5,3 a −3,4]	0,02
	<45	138/193	−6,1	[−7,4 a −4,7]	
	45 a <60	155/223	−5,9	[−7,1 a −4,6]	
	≥60	910/1215	−4,4	[−5,0 a −3,9]	
PIONEER 5	Global	126/163	−3,1	[−4,0 a −2,3]	0,04
	<45	53/65	−4,1	[−5,5 a −2,7]	
	45 a <60	61/83	−2,9	[−4,1 a −1,7]	
	≥60	12/15	0,2	[−3,0 a 2,5]	
PIONEER 6	Global	1337/1584	−4,0	[−4,4 a −3,6]	<0,01
	<45	127/167	−5,3	[−6,5 a −4,0]	
	45 a <60	223/267	−5,4	[−6,3 a −4,4]	
	≥60	987/1150	−3,5	[−4,0 a −3,1]	



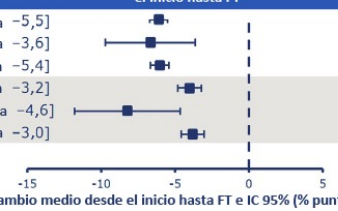
B

Ensayo	Comparador	Subgrupo TFGe	Número de sujetos *(n/N)*	Cambio medio en la HbA_{1c} ajustado por comparador desde el inicio hasta FT (puntos %)	IC 95%	Valor *p* para interacción*
SUSTAIN 4	Insulina glargina	Global	571/722	−0,6	[−0,7 a −0,5]	0,85
		<60	22/29	−0,7	[−1,3 a −0,0]	
		≥60	549/693	−0,6	[−0,7 a −0,5]	
SUSTAIN 10	Liraglutida	Global	241/290	−0,7	[−0,8 a −0,1]	0,82
		<60	8/14	−0,8	[−1,4 a −0,5]	
		≥60	233/276	−0,7	[−0,8 a −0,5]	



B

Ensayo	Comparador	Subgrupo TFGe	Número de sujetos *(n/N)*	Cambio medio en el peso ajustado por comparador desde el inicio hasta FT (puntos %)	IC 95%	Valor *p* para interacción**
SUSTAIN 4	Insulina glargina	Global	576/722	−6,1	[−6,7 a −5,5]	0,69
		<60	22/29	−6,7	[−9,7 a −3,6]	
		≥60	554/693	−6,0	[−6,6 a −5,4]	
SUSTAIN 10	Liraglutida	Global	244/290	−4,0	[−4,8 a −3,2]	0,02
		<60	8/14	−8,2	[−11,8 a −4,6]	
		≥60	236/276	−3,8	[−4,6 a −3,0]	



Figuras 1 y 2 de Cherney DZI, *et al. 2022.*[1]

¥TFGe a partir de 15 ml/min. *Interacción entre el tratamiento y la HbA_{1c} al final del tratamiento. **Interacción entre el tratamiento y el peso al final del tratamiento. **FT:** fin del tratamiento; **HbA_{1c}:** hemoglobina glucosilada; **IC:** intervalo de confianza; **N:** número de participantes en el conjunto completo de análisis que recibieron semaglutida; **n:** número de que recibieron semaglutida y contribuyó al análisis; **TFGe**: tasa de filtrado glomerular estimada (en mL/min/1,73 m^2). 1. Cherney et al. Hemoglobin A1c Reduction With the GLP-1 Receptor Agonist Semaglutide Is Independent of Baseline eGFR: *post hoc* Analysis of the SUSTAIN and PIONEER Programs. Kidney Int Rep. 2022 Aug 3;7(11):2345-2355. doi: 10.1016/j.ekir.2022.07.167.

Semaglutida no está aprobada para la prevención ni el tratamiento de la insuficiencia renal y la albuminuria.

Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

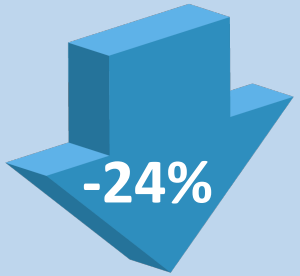
Evidencias recientes de los beneficios de semaglutida en las personas con DM2 y ERC[1]

ESTUDIO FLOW: 3533 pacientes randomizados a semaglutida sc 1 mg vs placebo FG>50 ml/min con CAC> 300 o FG 25-50 ml/min con CAC>100

Seguimiento medio 3.4 años

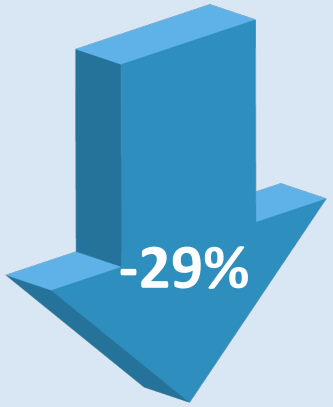
Endpoint primario

ERC terminal, caída FG 50% y mortalidad renal/CV



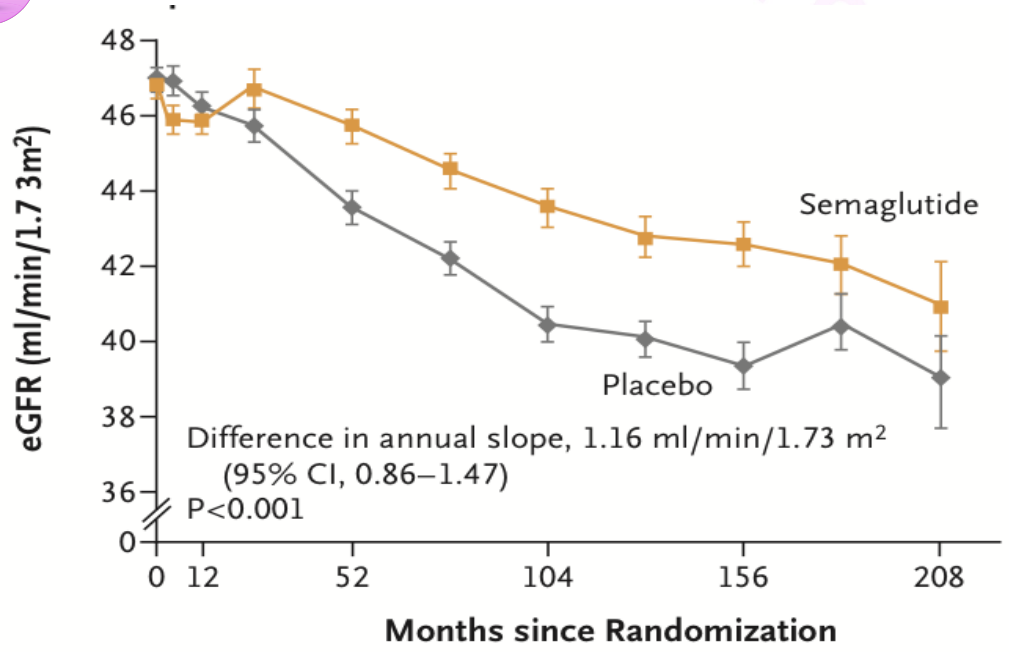
(IC 95%: 0,66–0,88) P<0,0003

Mortalidad cardiovascular



(IC 95%: 0,56–0,89) P<0,01

Reducción del descenso del FG



No. at Risk

Placebo	1766	1663	1573	1609	1490	1441	1284	876	609	199
Semaglutide	1766	1665	1590	1606	1521	1468	1345	952	651	218

Semaglutida y liraglutida no están aprobadas para la prevención ni el tratamiento de la insuficiencia renal y la albuminuria.

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; **CI:** intervalo de confianza; **DM2**: diabetes mellitus tipo 2; **ETR:** ratio de tratamiento estimado; **ERC:** enfermedad renal crónica; **HR:** hazard ratio; UACR: cociente albúmina-creatinina en orina. 1. Perkovic V, et al. New Engl J Med 2024.

novo nordisk®

Los arGLP-1 (incluida la semaglutida) tienen un perfil de seguridad bien establecido

Con semaglutida no es preciso ajustar la dosis en personas con DM2 y ERC[2,3]

Seguridad de los arGLP-1 en DM2 y ERC[1]

- Los arGLP-1 mantienen la eficacia anti-hiperglucemiante y la seguridad incluso en estadíos avanzados de ERC

No es necesario ajustar la dosis de semaglutida en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave[2,3]

La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con nefropatía terminal[2,3]

Puntos prácticos guias KDIGO[4]

Priorización de agentes con beneficio CV documentado	Comenzar con dosis bajas de arGLP-1 e ir subiendo lentamente la dosis para minimizar los AEs GI	No usar arGLP-1 en combinación con iDPP4
Bajo riesgo de hipoglucemias con los arGLP-1 en monoterapia	Reducir la dosis de las sulfonilureas y la insulina, si se usan concomitantemente, para reducer el riesgo de hipoglucemia	Los arGLP-1 pueden usarse preferentemente en personas con obesidad, DM2 y ERC para promover la pérdida intencional de peso

ADA: American Diabetes Association; **AEs:** eventos adversos GI; **ar-GLP1:** agonistas del receptor del péptido similar al glucagon tipo 1; **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EAs:** eventos adversos gastrointestinales; **ERC:** enfermedad renal crónica; **ERT:** enfermedad renal terminal; **iDPP4:** inhibidores de la dipeptidilpeptidasa tipo 1; **GI:** gastrointestinal; **s.c:** subcutánea

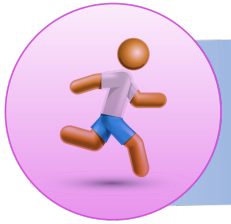
Semaglutida y liraglutida no están aprobadas para la prevención ni el tratamiento de la insuficiencia renal y la albuminuria.

1. de Boer et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2022 Nov;102(5):974-989. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.012.; 2. Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. 3. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024. 4. KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.

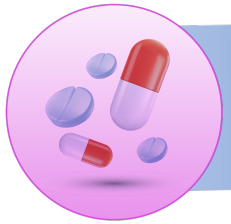
novo nordisk®

KDIGO 2022: Tratamiento para la reducción de la glucosa en pacientes con DM2 y ERC[1]

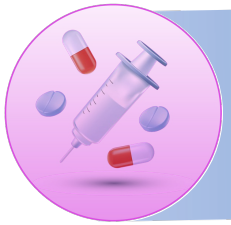
Algoritmo de tratamiento glucémico para pacientes con DM2 y ERC



Terapia estilo de vida



Terapia de primera línea



Terapia farmacológica adicional necesaria para control glucémico

Ejercicio físico Nutrición Pérdida de peso

Metformina

TFGe <45	TFGe <30	Diálisis
Reducir dosis	Discontinuar	Discontinuar

+

iSGLT-2

TFGe <20	Diálisis
No iniciar	Discontinuar

arGLP-1 (preferentemente)

iDPP-4	Insulina
Sulfonilureas	TZD
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	

- Guiado por las preferencias del paciente, las comorbilidades, la TFGe y el coste
- Incluye pacientes con TFGe <30 mL/min/ 1,73 m^2 o tratados con diálisis

El icono del riñón indica la TFGe (ml/min/1,73 m^2); el icono de la máquina de hemodiálisis indica diálisis. Semaglutida y liraglutida no están aprobadas para la prevención ni el tratamiento de la insuficiencia renal y la albuminuria.
arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ERC:** enfermedad renal crónica; **iDPP-4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada; **TZD:** tiazolidinedionas.

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha Técnica de Victoza®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/victoza-precio.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

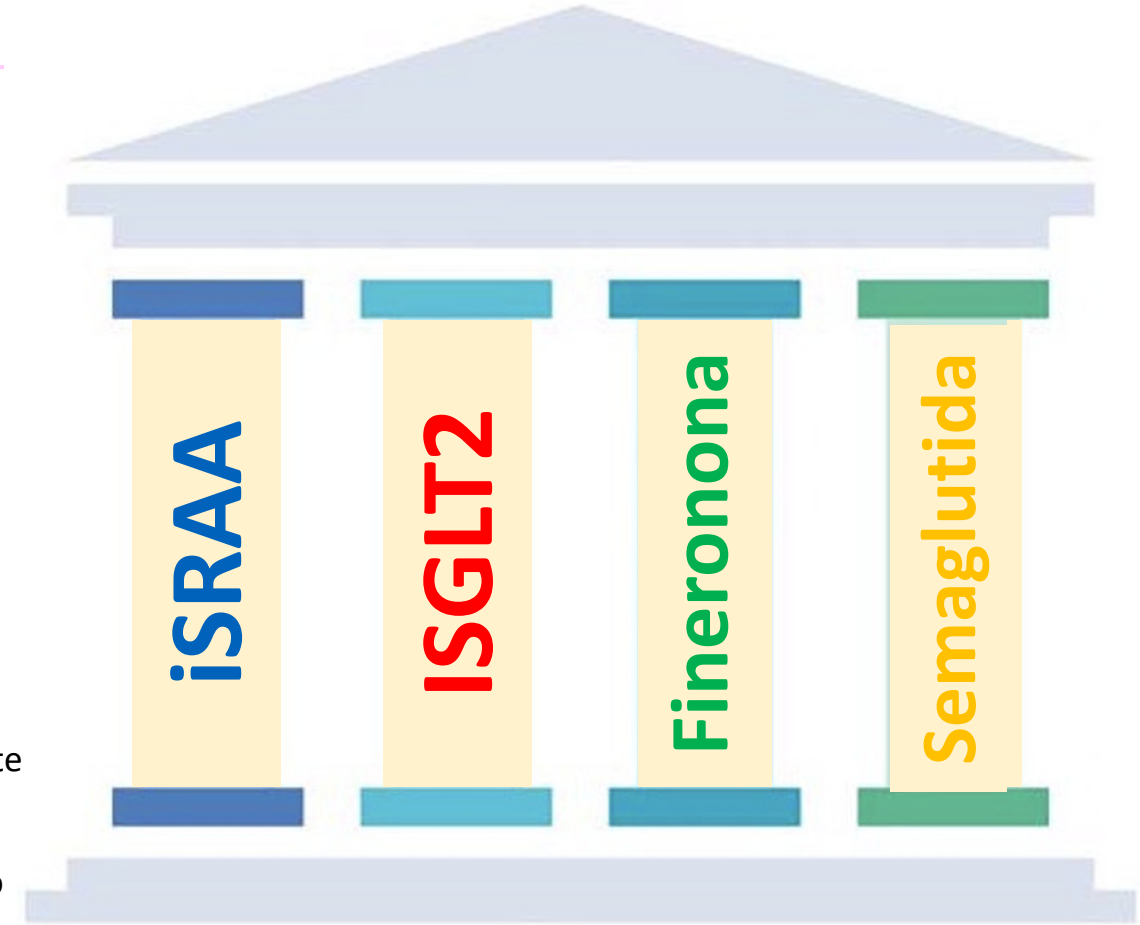
Pilares de tratamiento recomendables en pacientes con DM2 y ERC[1]

INHIBIDORES SRAA

- ❑ Reducen la presión en la arteriola eferente
- ❑ Disminuyen la hiperfiltración
- ❑ Reducen la disfunción endotelial
- ❑ Disminuyen el remodelado cardíaco

INHIBIDORES SGLT2

- ❑ Aumentan la presión en la arteriola aferente
- ❑ Disminuyen la hiperfiltración
- ❑ Reducen la proteinuria y el estrés oxidativo
- ❑ Efectos antifibróticos y antiinflamatorios



FINERENONA

- ❑ Reduce la disfunción endotelial
- ❑ Disminuye la proteinuria
- ❑ Reduce la proteinuria
- ❑ Disminuye la fibrosis e inflamación

SEMAGLUTIDA

- ❑ Reduce el peso
- ❑ Disminuye la dislipemia
- ❑ Reduce la la disfunción endotelial
- ❑ Disminuye el estrés oxidativo

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ERC:** enfermedad renal crónica; **iDPP-4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

1. Bakris G, et al.b. Diabetes Care 2023; 44: 1574-1586.

novo nordisk®

Beneficio de la combinación arGLP-1 e iSGLT-2 a nivel cardiovascular y renal

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; **CV:** cardiovascular; **iSGLT2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

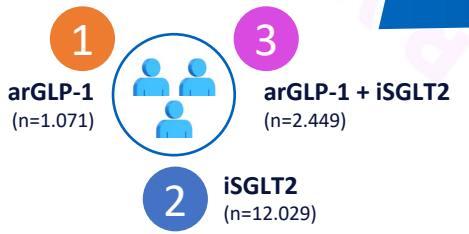
novo nordisk®

La terapia combinada con iSGLT2 y arGLP-1 mejora el pronóstico de pacientes con patología cardiovascular en un área sanitaria de Galicia[1]

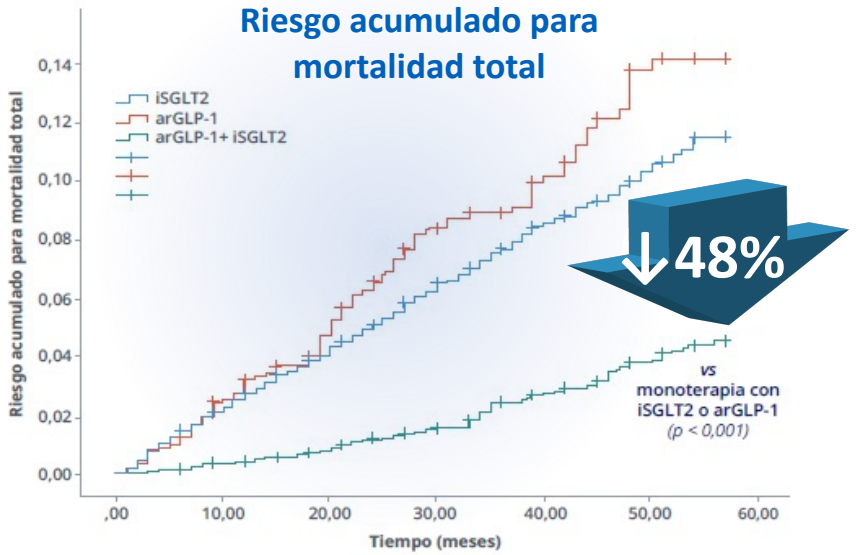
SEC 2023

Estudio retrospectivo observacional

- Datos obtenidos mediante tecnología *big data* (entre enero 2018 y junio 2022)
- N = 15.549 pacientes tratados con arGLP1 y/o iSGLT2
- Seguimiento medio de 33 meses



Características basales	iSGLT2	arGLP-1	iSGLT2 + arGLP-1	P
Años (RI)	70 (61-77)	67 (58-75)	65 (57-72)	< 0,001
Sexo (mujeres n/%)	4.774/40	562/52	1.058/43	< 0,001
Obesidad/sobrepeso (n/%)	5.138/43	1.071/100	2.449/100	< 0,001
DM (n/%)	11.601/96	1.069/99	2.448/100	< 0,001
HTA (n/%)	8.436/70	799/75	1.822/74	< 0,001
HLP (n/%)	7.100/59	567/53	1.530/63	< 0,001
CI (n/%)	1.811/15	146/14	381/16	0,337
IC (n/%)	1.259/10	98/9	165/7	< 0,001
FA (n/%)	1.477/12	100/9	222/9	< 0,001
ACV (n/%)	685/6	70/6	14/5	0,18



Se detectó una reducción de la mortalidad por cualquier causa en el grupo de terapia combinada (p=0,001)

Figuras de García-Vega D, et al. 2023.[1]

ACV: accidente cerebrovascular; **arGLP1:** análogos del receptor del péptido similar a glucagón de tipo 1; **CI:** cardiopatía isquémica; **DM:** diabetes mellitus; **CV:** enfermedad cardiovascular; **FA:** fibrilación auricular; **HLP:** hiperlipemia; **HTA:** hipertensión arterial; **IC:** insuficiencia cardíaca; **iSGLT2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; **SEC:** Sociedad Española de Cardiología.

1. García-Vega D, et al. La terapia combinada con iSGLT2 y arGLP1 mejora el pronóstico de pacientes con patología cardiovascular en un área sanitaria de Galicia. *Rev Esp Cardiol.* 2023;76(Supl 1):1060.

novo nordisk®

La terapia combinada con arGLP-1 + iSGLT2 y muestra beneficios en el MACE y mortalidad por cualquier causa *vs.* el tratamiento de referencia[1]

Registros nacionales daneses

- N=87.201 personas con DM2 que iniciaron tratamiento dual
- Seguimiento desde 2010 hasta 2021

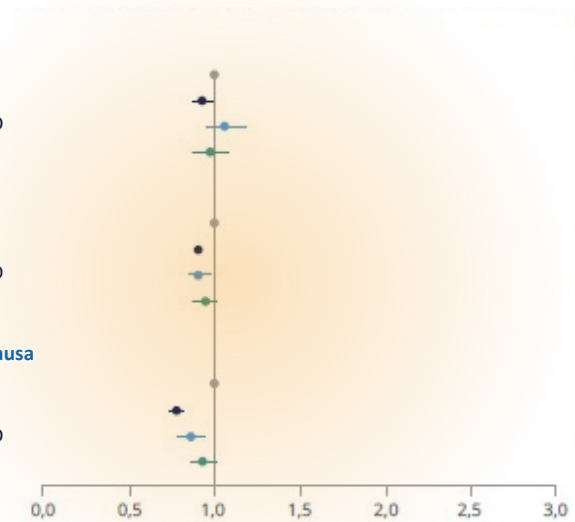
1 **iDPP4/SU/TZD dual** 29.150

2 **arGLP-1 + iSGLT2** 14.831

3 **arGLP-1 + iDPP4/SU/TZD dual** 20.417

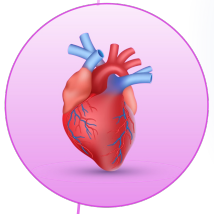
4 **iSGLT2 + iDPP4/SU/TZD dual** 22.803

Ratios de riesgo a 5 años comparando distintas combinaciones terapéuticas duales con el tratamiento dual de referencia (iDPP4/SU/TZU)



	Estimación (IC 95%)
Insuficiencia cardíaca	
iDPP4/SU/TZD dual	**Referencia**
arGLP-1 e iSGLT2	0,93 (0,87; 1,00)
arGLP-1 e iDPP4/SU/TZD	1,06 (0,95; 1,18)
iSGLT2 e iDPP4/SU/TZD	0,98 (0,87; 1,09)
MACE	
iDPP4/SU/TZD dual	**Referencia**
arGLP-1 e iSGLT2	0,91 (0,87; 0,95)
arGLP-1 e iDPP4/SU/TZD	0,91 (0,84; 0,98)
iSGLT2 e iDPP4/SU/TZD	0,95 (0,88; 1,02)
Muerte por cualquier causa	
iDPP4/SU/TZD dual	**Referencia**
arGLP-1 e iSGLT2	0,78 (0,74; 0,82)
arGLP-1 e iDPP4/SU/TZD	0,86 (0,78; 0,95)
iSGLT2 e iDPP4/SU/TZD	0,93 (0,86; 1,01)

La terapia dual con arGLP-1 e iSGLT2 mostró beneficio en MACE y muerte por cualquier causa en comparación con el tratamiento dual de referencia[1]



↓ **9%** MACE

↓ **22%** Muerte por cualquier causa

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **iSGLT2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **iDPP4:** inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; **SU:** sulfonilureas; **TZD:** tiazolidinedionas; **IC:** intervalo de confianza; **MACE:** eventos cardiovasculares adversos graves.

1. Zareini B, *et al. Diabetologia.* 2023.66 (Suppl 1): S1-S536.OP53.

El riesgo estimado tras 1 de 4 combinaciones de terapia dual se determinó utilizando un marco de inferencia causal longitudinal asumiendo que todos los pacientes siguieron una terapia dual durante 5 años

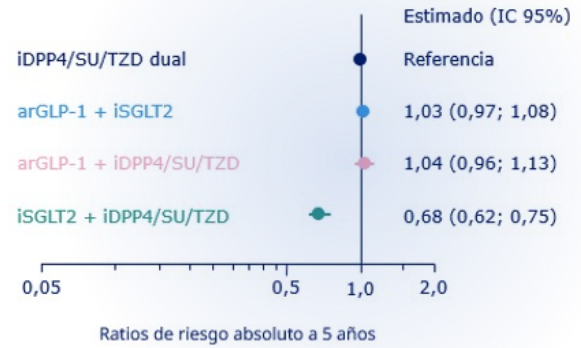
novo nordisk®

Beneficio del tratamiento combinado arGLP-1 e iSGLT2 en los resultados renales en la DM-2[1]

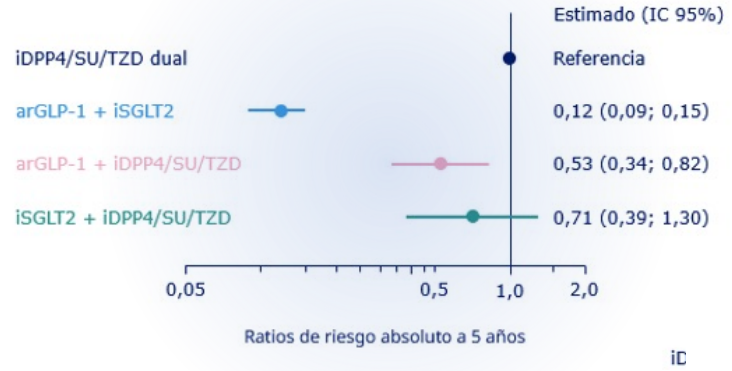
Registros nacionales daneses

- N=87.201 personas con DM2 que iniciaron tratamiento dual
- Seguimiento desde 2010 hasta 2021

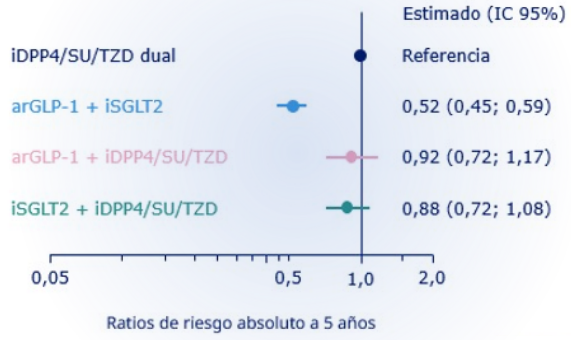
Razones de riesgo absoluto a cinco años para terapias duales con respecto a la enfermedad renal crónica



Razones de riesgo absoluto a cinco años para terapias duales con respecto a la enfermedad renal terminal



Ratios de riesgo absoluto a cinco años para terapias duales con respecto a la disminución de la TFGe >50% desde el inicio



Gráficas adaptadas a partir de la gráfica original de Clemmensen KKB, et al. 2023.[1]

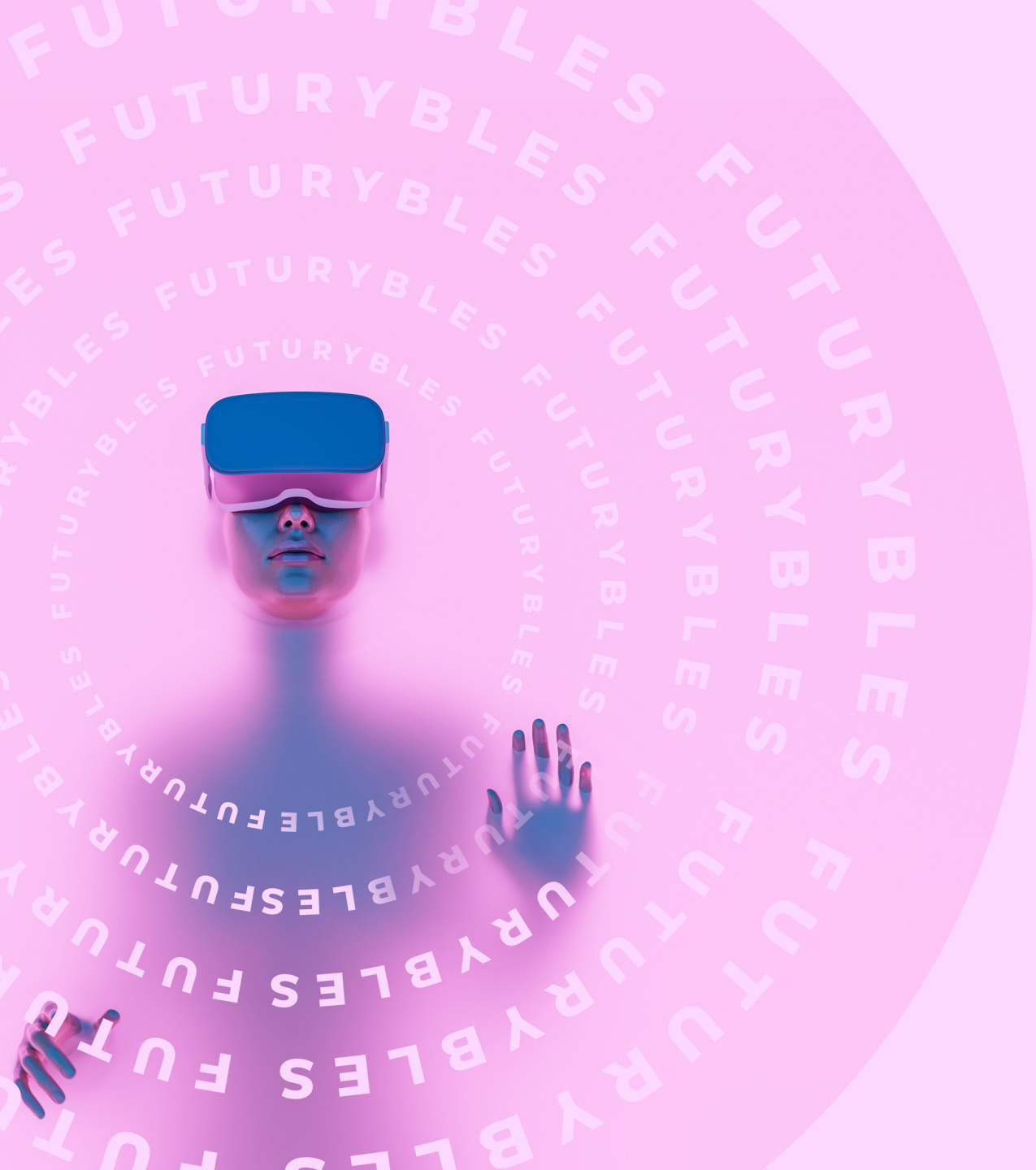
Conclusión:

- El tratamiento combinado con arGLP-1 e iSGLT2 en comparación con otras terapias duales da como resultado una mayor reducción del riesgo de enfermedad renal terminal y de la disminución de la TFGe
- La doble terapia con iSGLT2 e iDPP4/SU/TZD mostró una mayor reducción del riesgo de enfermedad renal crónica.

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **IC:** intervalo de confianza; **iSGLT2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **iDPP4**: inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; **SU:** sulfonilureas; **TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimado; **TZD:** tiazolidinedionas.
Semaglutida y liraglutida no están aprobadas para la prevención ni el tratamiento de la insuficiencia renal y la albuminuria.

1. Clemmensen KKB, et al. Benefit of dual therapy with GLP-1 RA and SGLT2i on renal outcomes in type 2 diabetes.Diabetologia 2023; 66 (Suppl 1):S1–S536.

novo nordisk®



Resultados en vida real con semaglutida oral

novo nordisk®

Evidencia en práctica clínica real con semaglutida oral

Received: 13 October 2023 | Revised: 11 December 2023 | Accepted: 11 December 2023
DOI: 10.1111/dom.15431

RESEARCH LETTER

WILEY

Real-world effectiveness and safety of oral semaglutide in people living with type 2 diabetes: A nationwide multicentre retrospective observational study (ENDO^{2}S-RWD)

Diabetes Obes Metab. 2024 Apr;26(4):1519-1523.

Oscar Moreno-Pérez, Rebeca Reyes-Garcia, Inés Modrego-Pardo, Viyey Kishore Doulatram-Gamgaram, Carlos Casado Cases, Cristina Guillen-Morote, Nieves Arias Mendoza, Cristina Tejera-Pérez, Jersy Cárdenas-Salas, Sandra Martínez-Fuster, Beatriz Lardiés-Sánchez, Rosa Márquez-Pardo, Pedro Pinés, José Carlos Fernández-García

Objetivo del estudio

Evaluar la efectividad, seguridad y tolerabilidad de semaglutida oral tras 6 y 12 meses de seguimiento en la práctica clínica real en España[1]

Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

Métodos[1]

Estudio multicéntrico retrospectivo que incluye 1.018 pacientes con DM2 tratados con semaglutida oral en España.

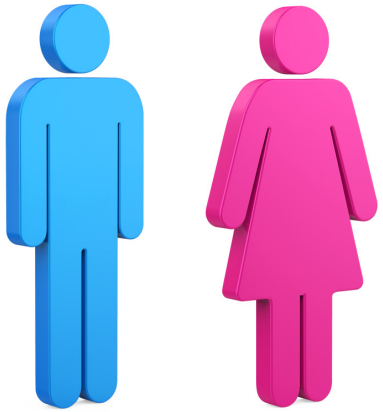
Prescripción semaglutida oral: nov 2021-nov 2022

Seguimiento 6-12 meses

N=**1018**

Media de edad: **63 años**

Tiempo de evolución de la DM2: **7,5 años**



53,9% **46,1%**

- Peso corporal: **94 kg**
- IMC: **33,8 kg/m²**
- HbA_{1c}: **7,8%**
- ECV establecida: **24,5%**
- Cardiopatía isquémica: **18,8%**
- Accidente cerebrovascular: **6,2%**
- Enfermedad renal diabética: **33,2%**
- Retinopatía diabética: **12,9%**

Pacientes que alcanzan la dosis más alta de semaglutida:

	6 meses	12 meses
14 mg	34,4%	**67,7%**

Valores presentados como media (DE) o mediana (IQR) a menos que se indique lo contrario.

IMC: índice de masa corporal; **IQR:** rango intercuartílico; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2.

1. Moreno-Pérez O, et al. Real-world effectiveness and safety of oral semaglutide in people living with type 2 diabetes: A nationwide multicentre retrospective observational study (ENDO² S-RWD). Diabetes Obes Metab. 2024 Apr;26(4):1519-1523. doi: 10.1111/dom.15431.

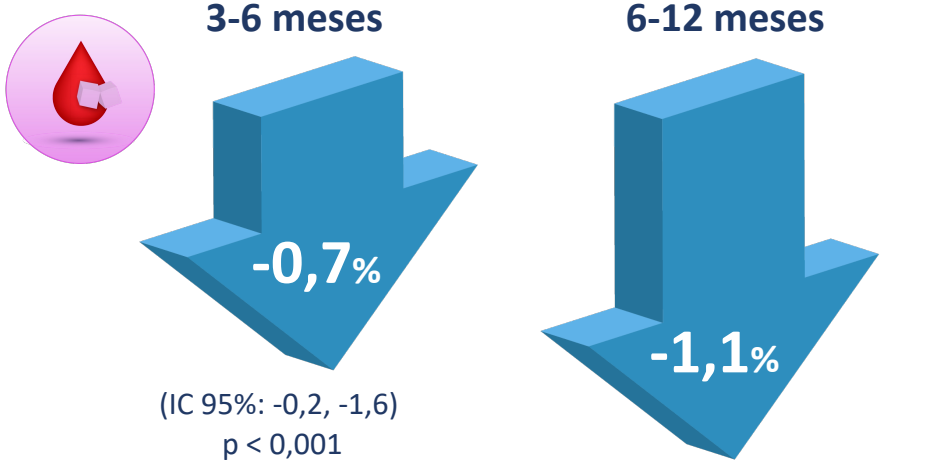
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

Resultados[1]

El tratamiento con semaglutida oral se asoció con reducciones significativas de la HbA_{1C} y del peso corporal[1]

Resultados en HbA_{1c} tras 6 y 12 meses:

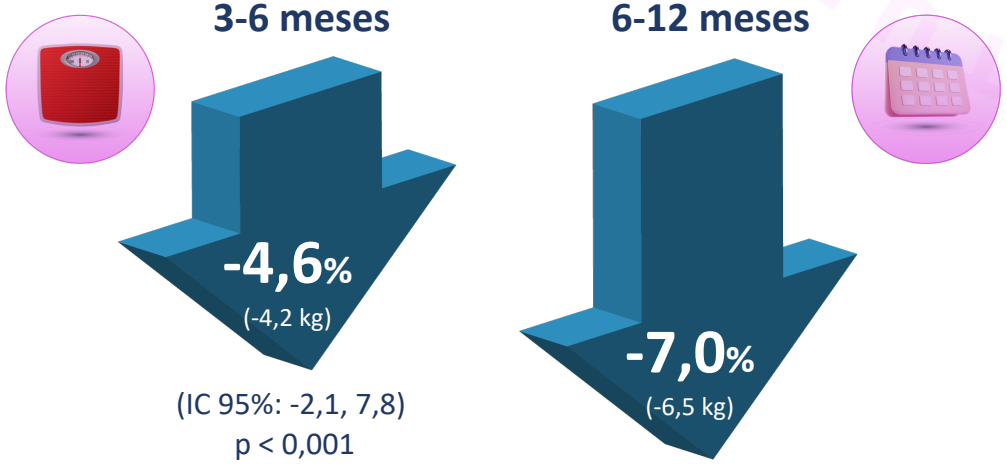


(IC 95%: -0,2, -1,6)
p < 0,001

(IC 95%: -0,3, -2,0)
p < 0,001

Una reducción de HbA_{1c} del **0,5%** se considera **clínicamente significativa**[2]

Resultados en peso (%, kg) tras 6 y 12 meses:



(IC 95%: -2,1, 7,8)
p < 0,001

(IC 95% IC: -3,4, -11,7)
p < 0,001

Una reducción del peso del **5%** se considera **clínicamente significativa**[3]

Según datos de ficha técnica en los PIONEER 1-5, 7 y 8 se alcanzó una bajada de HbA1c desde -0,8 hasta -1,2 con dosis de 7 mg y -1 hasta -1,4 con dosis de 14 mg frente a placebo y otros comparados (n=5.659). Según datos de ficha técnica al final del tratamiento, el 27-45% de los pacientes (n=5.659) había alcanzado una pérdida de peso ≥5% y el 6-16% había alcanzado una pérdida de peso ≥10% con semaglutida en comparación con 12-39% y 2-8% con los comparadores activos, respectivamente.

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; **IC:** Intervalo de confianza

1. Moreno-Pérez O, et al. Real-world effectiveness and safety of oral semaglutide in people living with type 2 diabetes: A nationwide multicentre retrospective observational study (ENDO² S-RWD). Diabetes Obes Metab. 2024 Apr;26(4):1519-1523. doi: 10.1111/dom.15431. 2. Lenters-Westra E, et al. Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals. Neth J Med. 2014 Nov;72(9):462-6.. 3. ADA Standards of Care in Diabetes 2023. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1. Acceso: abril 2024.
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

Resultados[1]

Más del 60% de los pacientes que iniciaron semaglutida oral alcanzaron el objetivo de Hb_{A1c}< 7,0% (ADA y EASD) y más del 40% alcanzaron una pérdida de peso clínicamente relevante ≥5% (ADA)[1-3]

Cifras de HbA_{1c} registradas al inicio del estudio, a los 6 y 12 meses

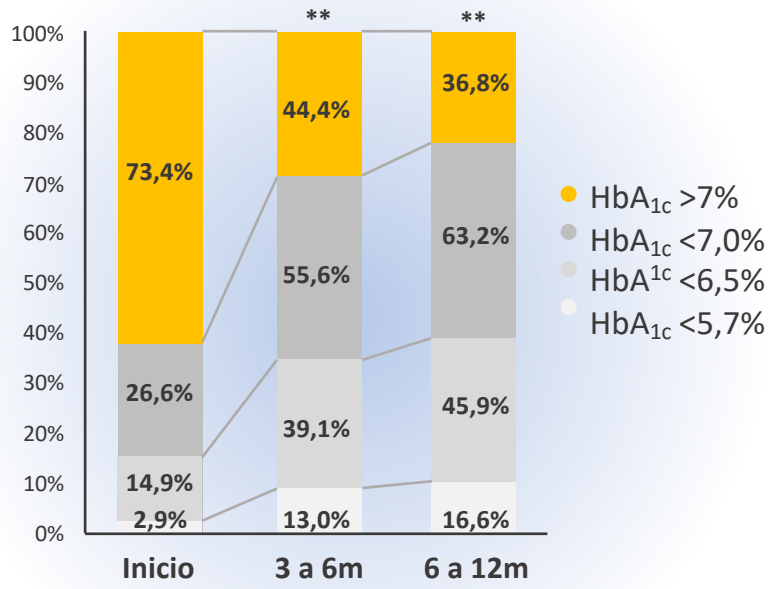
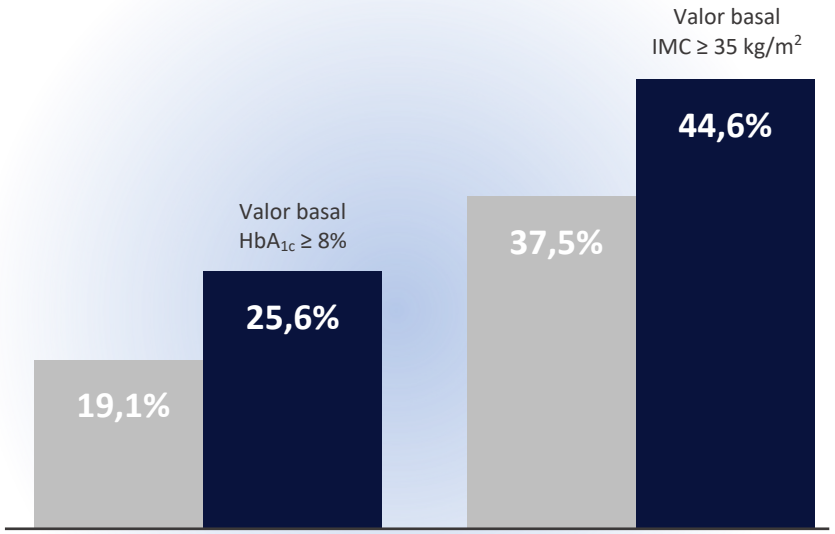


Figura 1B de Moreno-Pérez, et al. 2024.[1]

Proporción de pacientes con pérdida de peso ≥ 5% y reducción de HbA_{1c} ≥ 1%



Este gráfico representa de forma fiel la información extraída del artículo original

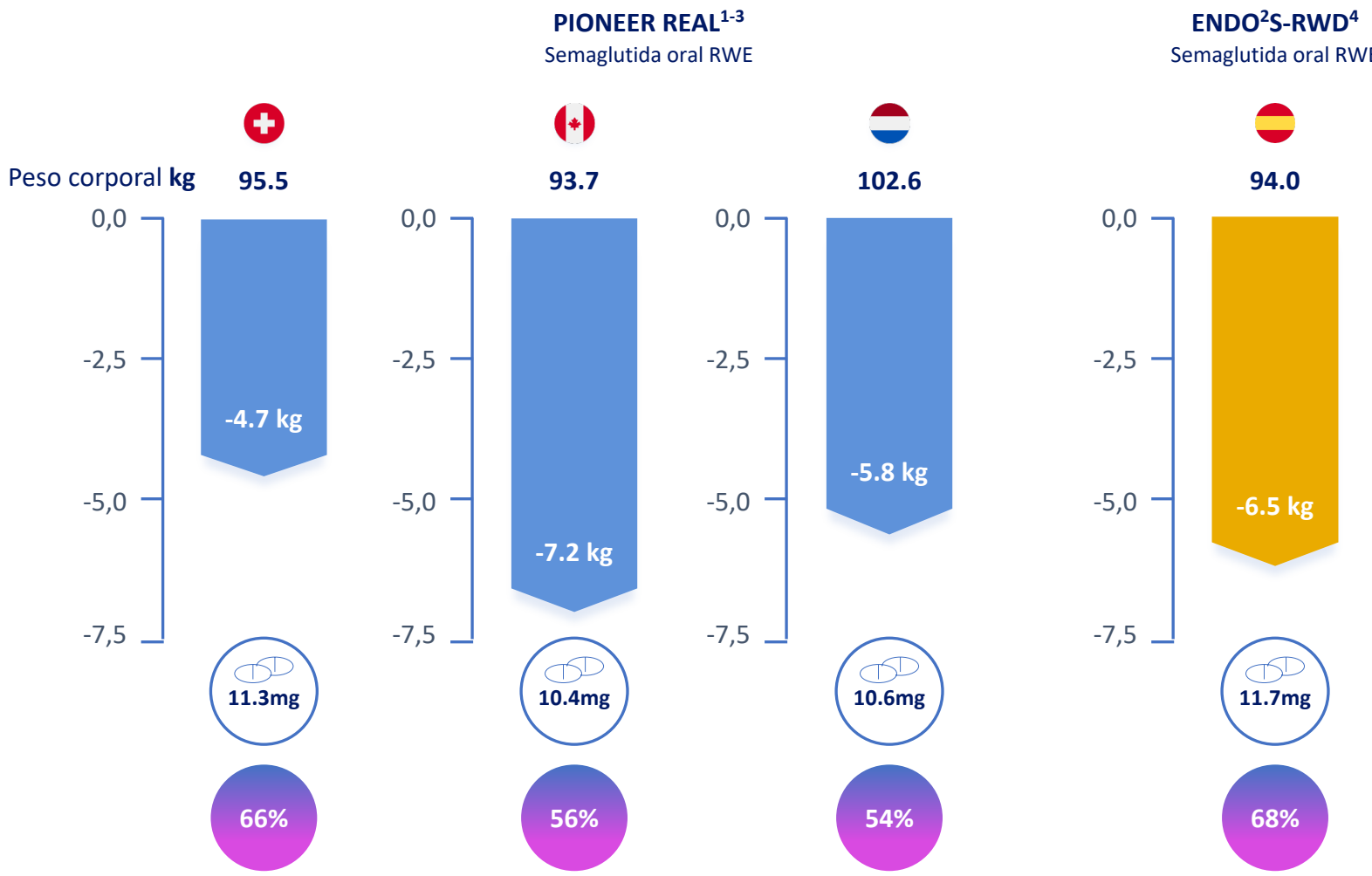
Según datos de ficha técnica en los PIONEER 1-5, 7 y 8 se alcanzó una bajada de HbA1c desde -0,8 hasta -1,2 con dosis de 7 mg y -1 hasta -1,4 con dosis de 14 mg frente a placebo y otros comparados (n=5.659). Según datos de ficha técnica al final del tratamiento, el 27-45% de los pacientes (n=5.659) había alcanzado una pérdida de peso ≥5% y el 6-16% había alcanzado una pérdida de peso ≥10% con semaglutida en comparación con 12-39% y 2-8% con los comparadores activos, respectivamente. **p < 0,001 en la prueba de McNemar: diferencias en la proporción de pacientes que alcanzan las categorías de HbA1c frente al valor inicial.

IMC: índice de masa corporal; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **ADA:** American Diabetes Association; **EASD:** European Association for the Study of Diabetes

1. Moreno-Pérez O, et al. Real-world effectiveness and safety of oral semaglutide in people living with type 2 diabetes: A nationwide multicentre retrospective observational study (ENDO² S-RWD). Diabetes Obes Metab. 2024 Apr;26(4):1519-1523. doi: 10.1111/dom.15431. 2. Lenters-Westra E, et al. Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals. Neth J Med. 2014 Nov;72(9):462-6.. 3. ADA Standards of Care in Diabetes 2023. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1. Acceso: abril 2024.
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

Eficacia (peso corporal)

PIONEER REAL, ENDO²S-RWD



Dosis de semaglutida oral al final del estudio:

Dosis media

\# % de pacientes con dosis de 14mg

No se debe realizar una comparación directa entre los estudios debido a diferencias entre ellos en las poblaciones estudiadas y en el diseño.
RCT: ensayos clínicos randomizados; **RWE:** evidencia en vida real.

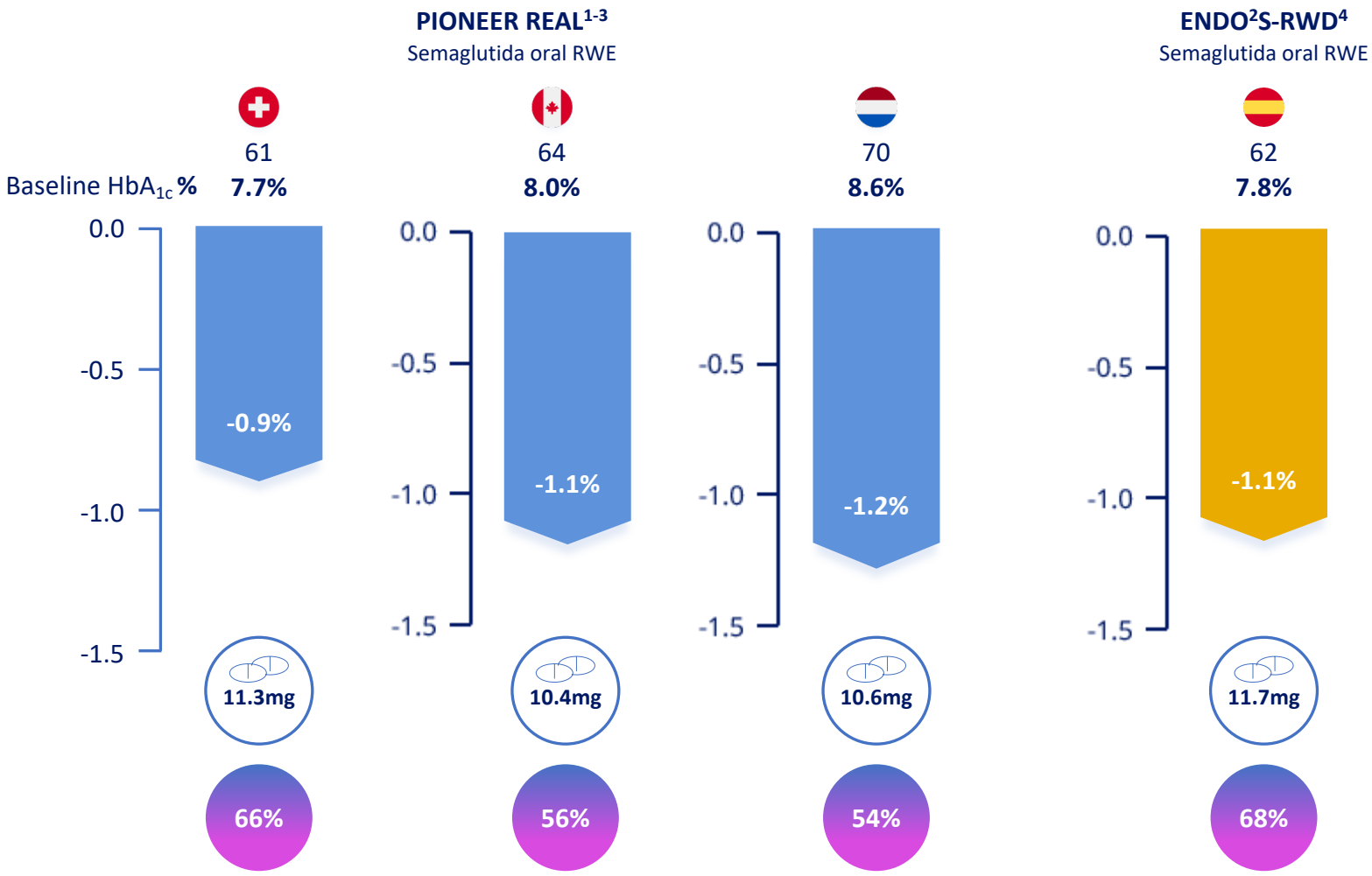
1. Kick et al. Diabetes Ther. 2024. doi:10.1007/s13300-023-01525-y. 2. Jain AB, et al. Diabetes Obes Metab. 2024;1–9. doi: 10.1111/dom.15493. 3. Kooy et al. Presented at the Annual Dutch Diabetes Research Meeting 2023. Wageningen, Netherlands. 4. Moreno-Perez O et al. Diabetes Obes Metab.2023;1-5. doi:10.1111/dom.15431.
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

Gráfica construida a partir de los datos de las referencias 1 a 4.

novo nordisk®

Eficacia (HbA_{1c})

PIONEER REAL, ENDO²S-RWD



Dosis de semaglutida oral al final del estudio:

Dosis media

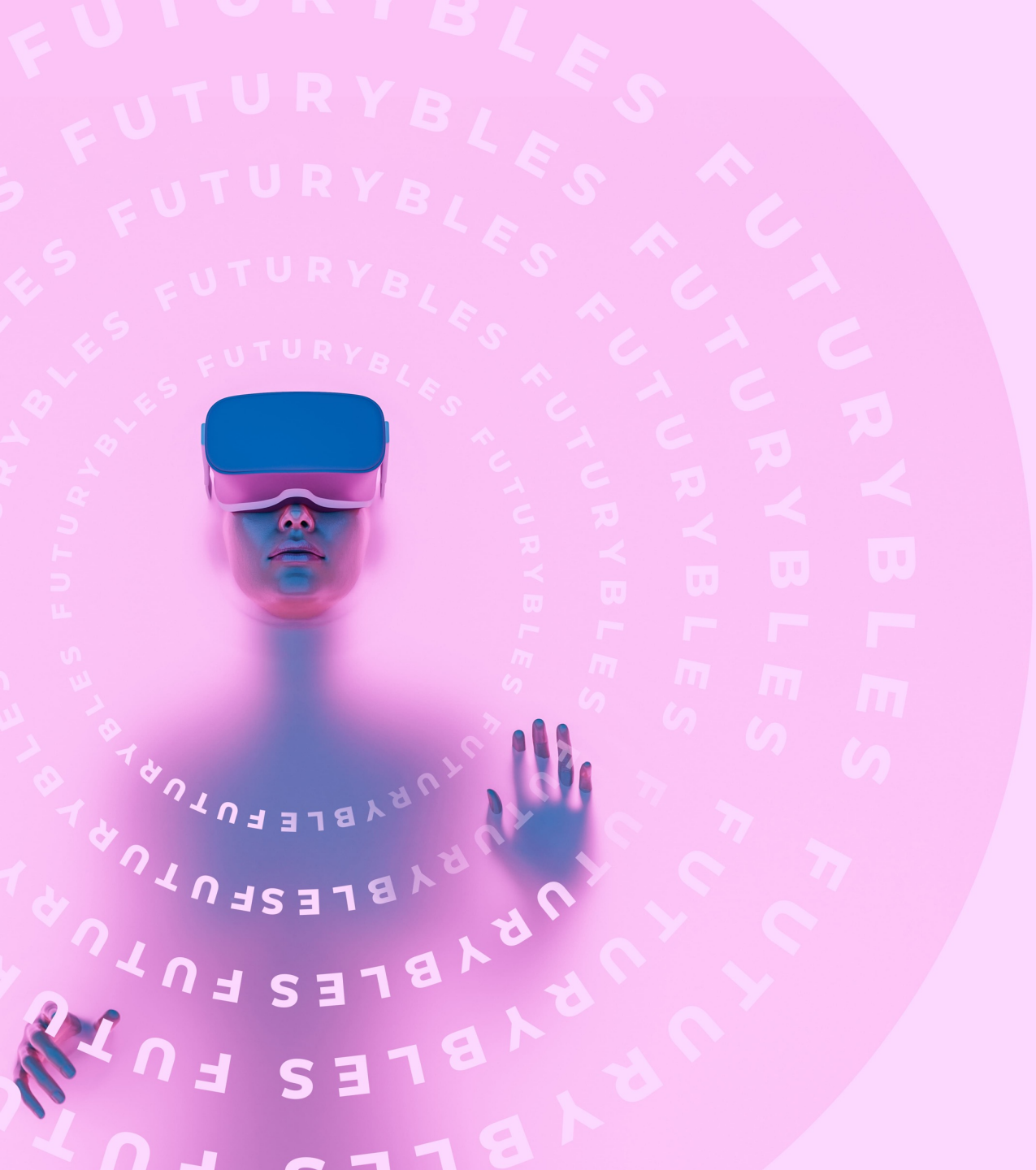
\# % de pacientes con dosis de 14mg

No se debe realizar una comparación directa entre los estudios debido a diferencias entre ellos en las poblaciones estudiadas y en el diseño.
HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; **RCT:** ensayos clínicos randomizados; **RWE:** evidencia en vida real.

1. Kick et al. Diabetes Ther. 2024. doi:10.1007/s13300-023-01525-y. 2. Jain AB, et al. Diabetes Obes Metab. 2024;1–9. doi: 10.1111/dom.15493. 3. Kooy et al. Presented at the Annual Dutch Diabetes Research Meeting 2023. Wageningen, Netherlands. 4. Moreno-Perez O et al. Diabetes Obes Metab.2023;1-5. doi:10.1111/dom.15431.
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

Gráfica construida a partir de los datos de las referencias 1 a 4.

novo nordisk®



Semaglutida oral, innovación en el manejo de la diabetes

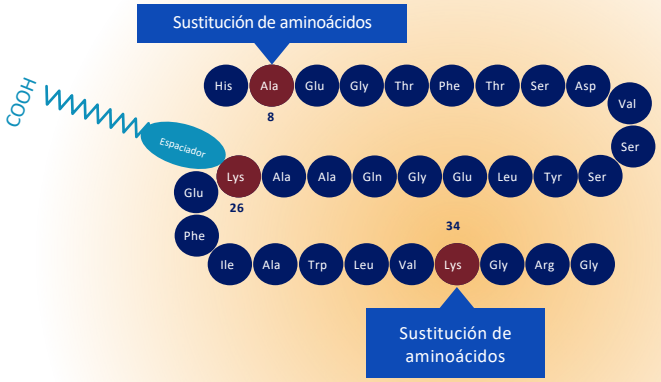
novo nordisk®

Semaglutida es un análogo del GLP-1 humano con un 94 % de homología con el GLP-1 humano[1,2]

GLP-1 Humano

GLP-1 nativo tiene una vida media muy corta (1–2 minutos) debido a la rápida degradación[3], que limita el uso terapéutico

Semaglutida



Las modificaciones proporcionan una fuerte unión a la albúmina y protección contra la degradación, extendiendo la vida media a aproximadamente 1 semana[4,5]

Imágenes creadas con fines ilustrativos.

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

1. Lau J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015 Sep 24;58(18):7370-80. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726. ; 2. Ficha técnica de Rybelsus®; 3. Reed J, et al. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. F1000Res. 2020 Apr 6;9:F1000 Faculty Rev-239. doi: 10.12688/f1000research.20602.1.; 4. Kapitza C, et al. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. J Clin Pharmacol. 2015 May;55(5):497-504. doi: 10.1002/jcph.443.; 5. Marbury TC, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. Clin Pharmacokinet. 2017 Nov;56(11):1381-1390. doi: 10.1007/s40262-017-0528-2.
Ficha Técnica de Ozempic®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcp-plus/es/es_es/fichas-tecnicas/ft-ozempic-con-precio.pdf. Consultada en: abril 2024. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

arGLP-1 que dispone de una formulación oral[1-4]

Semaglutida

Potenciador de absorción SNAC (300 mg)

Sodio **N**-(8-(2-hidroxibenzoil) **A**mino) **C**aprilato

- **Homología del 94 % con el GLP-1 humano[1]**
- **$t_{½}$ de alrededor de 1 semana[2–3]**

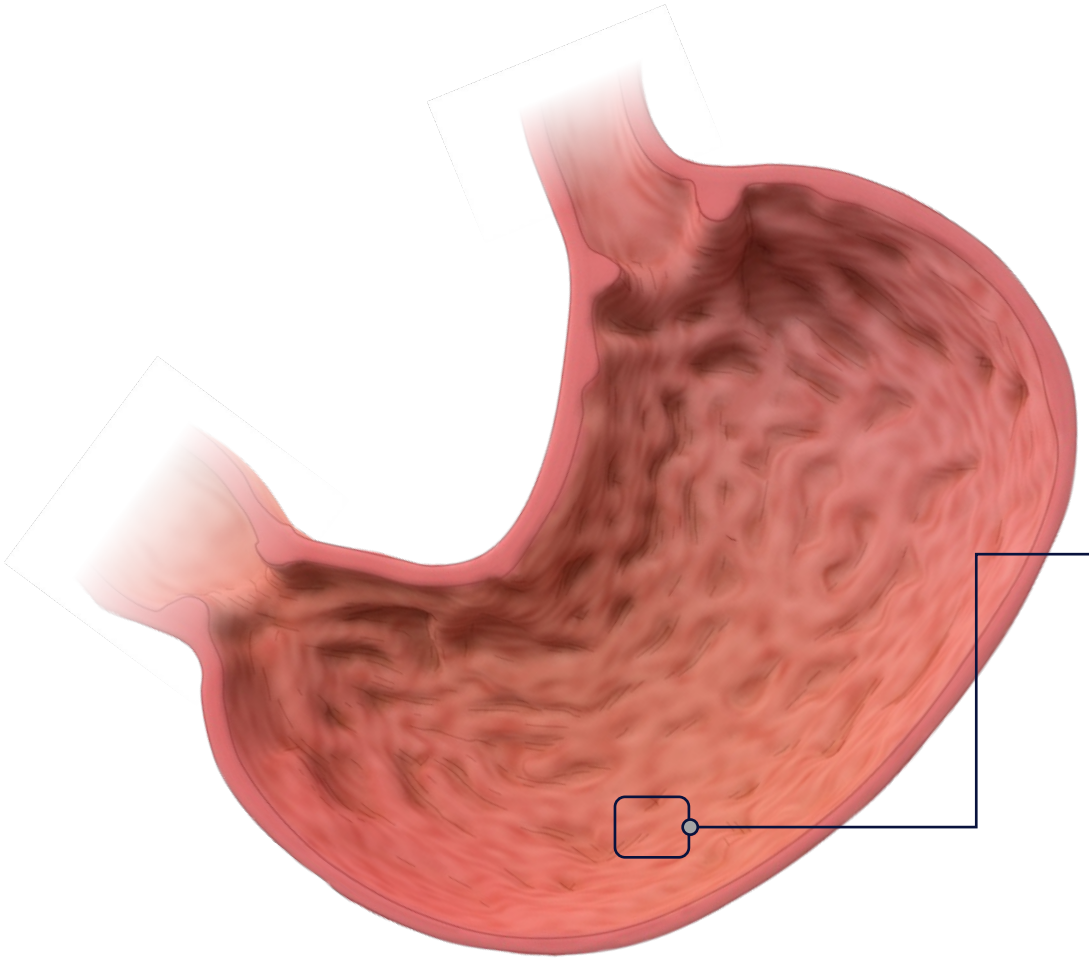
- **Aumenta la biodisponibilidad tras la administración oral[4]**

arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1; SNAC: N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino) caprilato de sodio; t½: semivida.

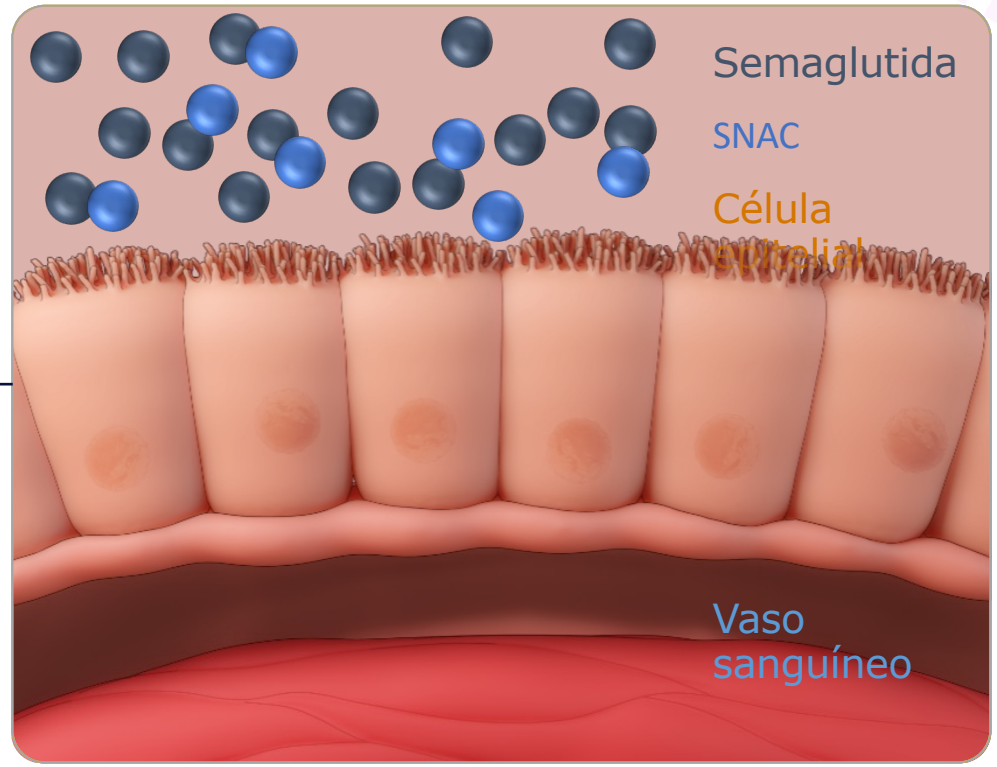
1. Lau J, et al. J Med Chem. 2015;58:7370-80; 2. Kapitza C, et al. J Clin Pharmacol. 2015;55:497-504; 3. Marbury TC, et al. Diabetologia. 2014;57:S358;4. Buckley ST, et al. Sci Transl Med. 2018;10(467).
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

Semaglutida oral se absorbe en el estómago[1]



El resultado es un **aumento del pH** que ayuda a proteger a semaglutida de la degradación



Imágenes creadas con fines ilustrativos.

SNAC: N-(8-(2-hidroxibenzoil) amino) caprilato sódico

1. Buckley ST, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Sci Transl Med. 2018 Nov 14;10(467):eaar7047. doi: 10.1126/scitranslmed.aar7047.
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

RYBELSUS® semaglutida comprimidos

novo nordisk®

Uso práctico de semaglutida oral[1]

Inicio

3mg — 1 mes

Mantenimiento

7mg — Al menos 1 mes

14mg* — Para mejorar aún más el control glucémico

Estrategias adicionales para la mitigación de efectos adversos gastrointestinales[2]

Educar y establecer las expectativas para los pacientes

Disminuir la ingesta de alimentos y evitar las comidas con grasas

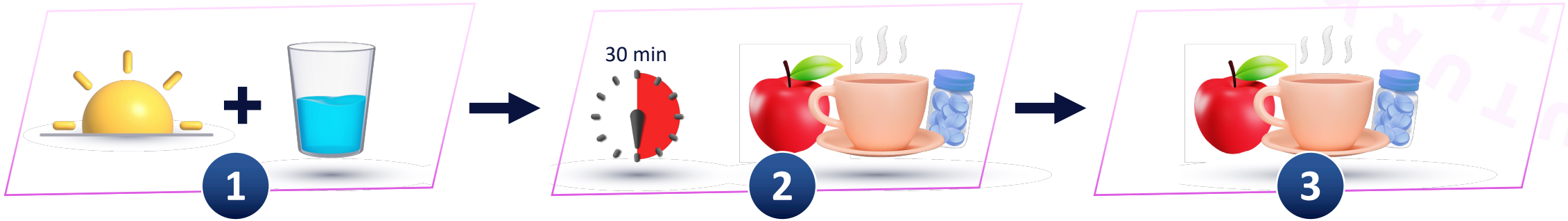
Mantener un diario de alimentos para identificar aquellos que empeoran las grasas

*La dosis diaria máxima recomendada de semaglutida es 14 mg. No se ha estudiado la toma de dos comprimidos de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg, por lo que no se recomienda.

1. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024; 2. Gorgojo-Martínez JJ, et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. J Clin Med. 2022 Dec 24;12(1):145. doi: 10.3390/jcm12010145.

novo nordisk®

Instrucciones de administración de semaglutida oral



Tomar el comprimido de semaglutida con el **estómago vacío** a cualquier hora del día. Se debe **ingerir entero con un sorbo de agua** (hasta medio vaso de agua equivalente a 120 ml) [†1]

En los ensayos clínicos se recomendó la administración de semaglutida oral por la mañana en ayunas[2]

Esperar al menos 30 minutos antes de comer, beber o tomar cualquier otra medicación oral[1]

Tomar la primera comida y bebida del día y cualquier otro medicamento que necesite

Factores que disminuyen la exposición a semaglutida

Consumo de alimentos antes de la administración[3]

Aumento del volumen de agua[‡3]

Disminución del tiempo de ayuno tras la administración[§3]

[†]Los comprimidos no se deben partir, triturar ni masticar, ya que no se conoce si esto afecta a la absorción de semaglutida.[1] [‡]Se debe ingerir entero con un sorbo de agua (hasta medio vaso de agua equivalente a 120 ml). [§]Menos de 30 minutos.

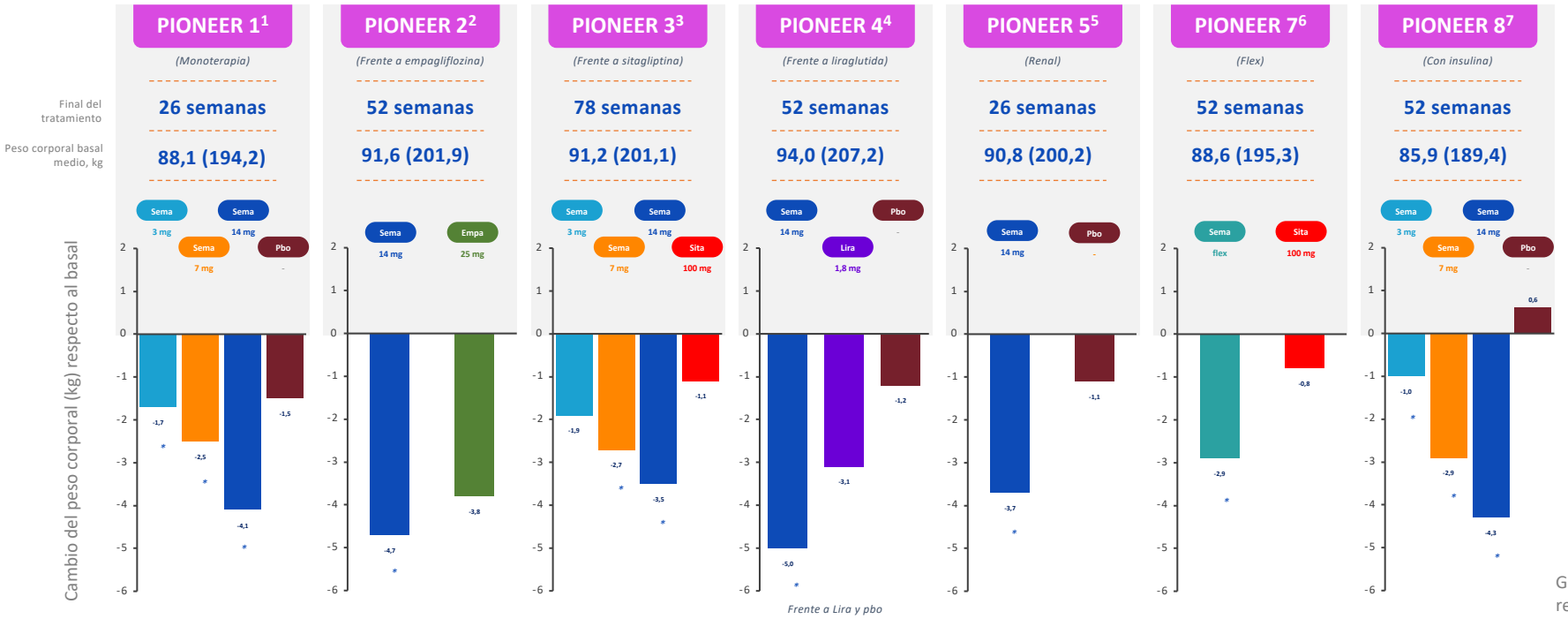
1. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024. 2. Thethi TK, et al. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. Diabetes Obes Metab. 2020 Aug;22(8):1263-1277. doi: 10.1111/dom.14054. 3. Buckley ST, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Sci Transl Med. 2018 Nov 14;10(467):eaar7047. doi: 10.1126/scitranslmed.aar7047.

novo nordisk®

PIONEER 1–5, 7–8: Cambio en el peso corporal

Final del tratamiento: estimando de producto testado (de eficacia¥)

RYBELSUS® semaglutida comprimidos



Hasta **47,1%** de pacientes alcanzan una una pérdida de peso ≥ 5 %[1#¥]

Gráfico construido a partir de los resultados de las referencias 1-7.

No se pueden comparar los estudios entre sí debido a que se trata de poblaciones y diseños distintos. *p < 0,05 a favor de semaglutida oral comparada con placebo o el comparador activo. ¥Estimando de eficacia. Para ver el estimando de política de tratamiento, consultar la Ficha Técnica de Rybelsus®. #Resultados del estudio PIONEER 2, en el que se comparó semaglutida oral 14 mg con empagliflozina, ambos añadidos a metformina. Estudio aleatorizado, abierto, con comparador activo, de 52 semanas en 822 adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Empa: empagliflozina; **flex:** flexible; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; **Lira:** liraglutida; **Pbo:** placebo; **PIONEER:** Peptide innovation for early diabetes treatment; **Sema:** semaglutida; **Sita:** sitagliptina; **kg:** kilogramo.

1. Aroda VR, *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 Sep;42(9):1724-1732. doi: 10.2337/dc19-0749. 2. Rodbard HW, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883.; 3. Rosenstock J, *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. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942. 4. Pratley R, *et al*. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. ; 5. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, Pratley R, Sathyapalan T, Desouza C; PIONEER 5 Investigators. 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 Jul;7(7):515-527. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30192-5. 6. Pieber TR, *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 Jul;7(7):528-539. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30194-9. ; 7. Zinman B, *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 Dec;42(12):2262-2271. doi: 10.2337/dc19-0898.

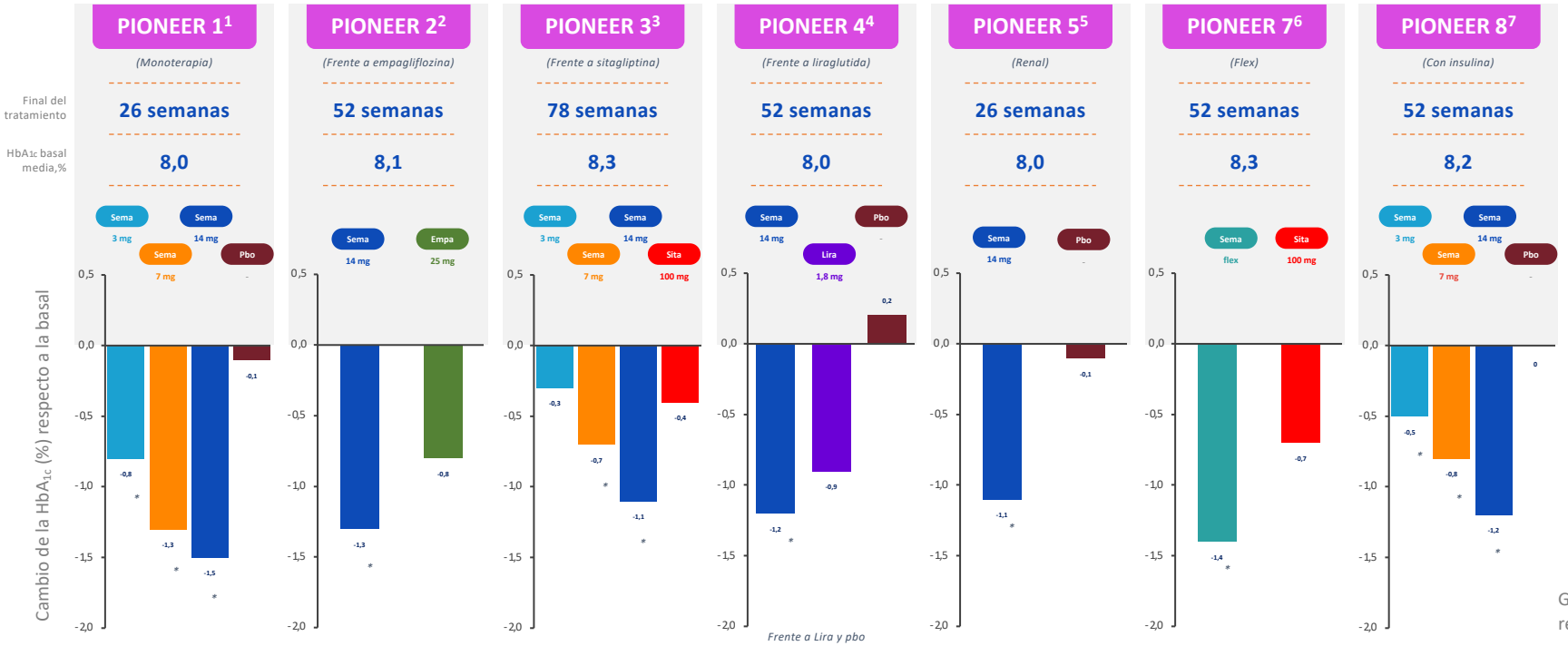
Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

PIONEER 1–5, 7–8: Cambio en la HbA_{1c}

Final del tratamiento: estimando de producto testado (de eficacia¥)

RYBELSUS® semaglutida comprimidos



Hasta **72%** de pacientes alcanzan una HbA_{1c} < 7,0% [1#¥]

Gráfico construido a partir de los resultados de las referencias 1-7.

No se pueden comparar los estudios entre sí debido a que se trata de poblaciones y diseños distintos. *p < 0,05 a favor de semaglutida oral comparada con placebo o el comparador activo. ¥Estimando de eficacia. Para ver el estimando de política de tratamiento, consultar la Ficha Técnica de Rybelsus®. #Resultados del estudio PIONEER 2, en el que se comparó semaglutida oral 14 mg con empagliflozina, ambos añadidos a metformina. Estudio aleatorizado, abierto, con comparador activo, de 52 semanas en 822 adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Empa: empagliflozina; flex: flexible; **HbA1c**: hemoglobina glicosilada; **Lira**: liraglutida; **Pbo**: placebo; **PIONEER**: Peptide innovation for early diabetes treatment; **Sema**: semaglutida; **Sita**: sitagliptina; **kg**: kilogramo.

1. Aroda VR, 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 Sep;42(9):1724-1732. doi: 10.2337/dc19-0749. 2. Rodbard HW, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883.; 3. Rosenstock J, 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. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942. 4. Pratley R, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. ; 5. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, Pratley R, Sathyapalan T, Desouza C; PIONEER 5 Investigators. 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 Jul;7(7):515-527. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30192-5. 6. Pieber TR, 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 Jul;7(7):528-539. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30194-9. ; 7. Zinman B, 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 Dec;42(12):2262-2271. doi: 10.2337/dc19-0898.

Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

Semaglutida oral aborda múltiples factores de riesgo cardiometabólico[1]

HbA$_{1C}$
-1,2 (%)*

PESO
-4,3 kg*

CIRCUNFERENCIA CINTURA
-4,3 cm*†

EFECTO ANTIATEROMATOSO[1#]

PERFIL LIPÍDICO
↓CT†, ↓LDL†, ↓TG†

PRESIÓN ARTERIAL [2,3]
Sistólica -5mm Hg
Diastólica -1mm Hg

Resultados procedentes del PIONEER 4.[1] *P<0,05. †Los cambios fueron significativos vs. placebo, no liraglutida. #En los estudios realizados en animales, semaglutida atenúa el desarrollo de aterosclerosis mediante la prevención de la progresión de la placa ateromatosa aórtica y la reducción de la inflamación en la placa.[2]

CT: colesterol total; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular; **HbA$_{1c}$:** hemoglobina glicosilada; **LDL:** lipoproteínas de baja densidad; **RWE:** real world evidence; **TG:** triglicéridos.

1. Pratley R, *et al*. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. 2. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024. *3.* Husain M, *et al*. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):442-451. doi: 10.1111/dom.13955.

novo nordisk®

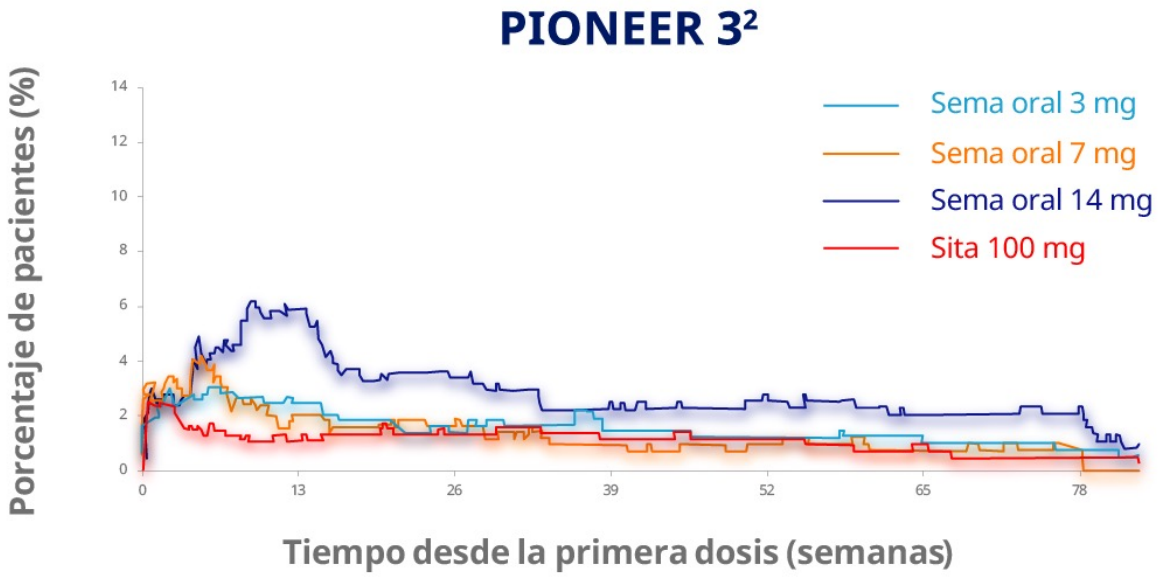
Buena tolerabilidad y seguridad consistente con la clase terapéutica

Los episodios adversos más frecuentes son gastrointestinales, pero la mayoría de los episodios fueron de gravedad leve a moderada y de corta duración[1]

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales:

Náuseas | Diarrea | Vómitos

La mayoría de los episodios fueron de leves a moderados y se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento[1]



Extraído de la figura e8 de Rosenstock J, *et al.* 2019.[2]

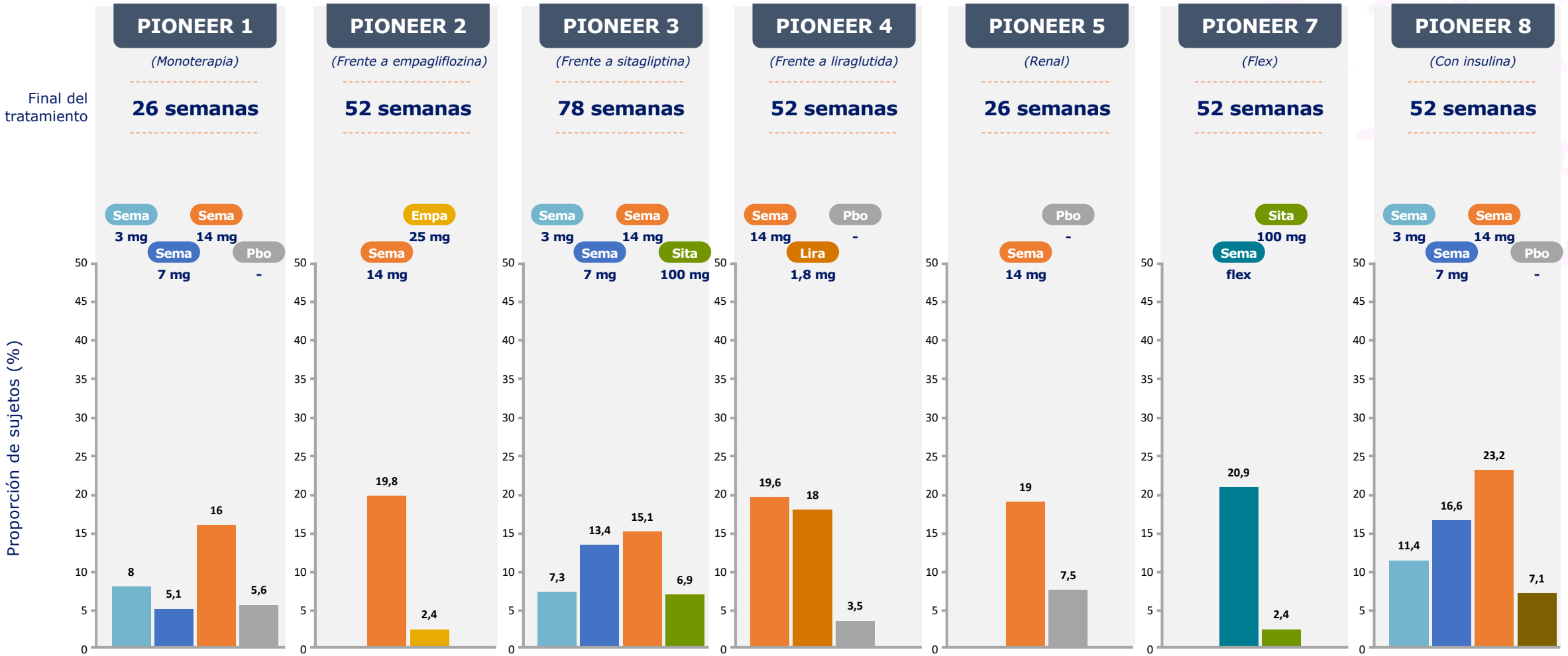
Sema: semaglutida; **Sita:** sitagliptina.

1. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024 *. 2. Rosenstock J, 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. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942.

novo nordisk®

PIONEER 1–5, 7–8: Pacientes con náuseas

RYBELSUS® semaglutida comprimidos



No se pueden comparar los estudios entre sí debido a que se trata de poblaciones y diseños distintos.

Gráfico construido a partir de los resultados de las referencias 1-7.

Flex, flexible; **Empa,** empagliflozina; **Lira,** liraglutida; **Pbo,** placebo; **Sema,** semaglutida; **Sita,** sitagliptina.

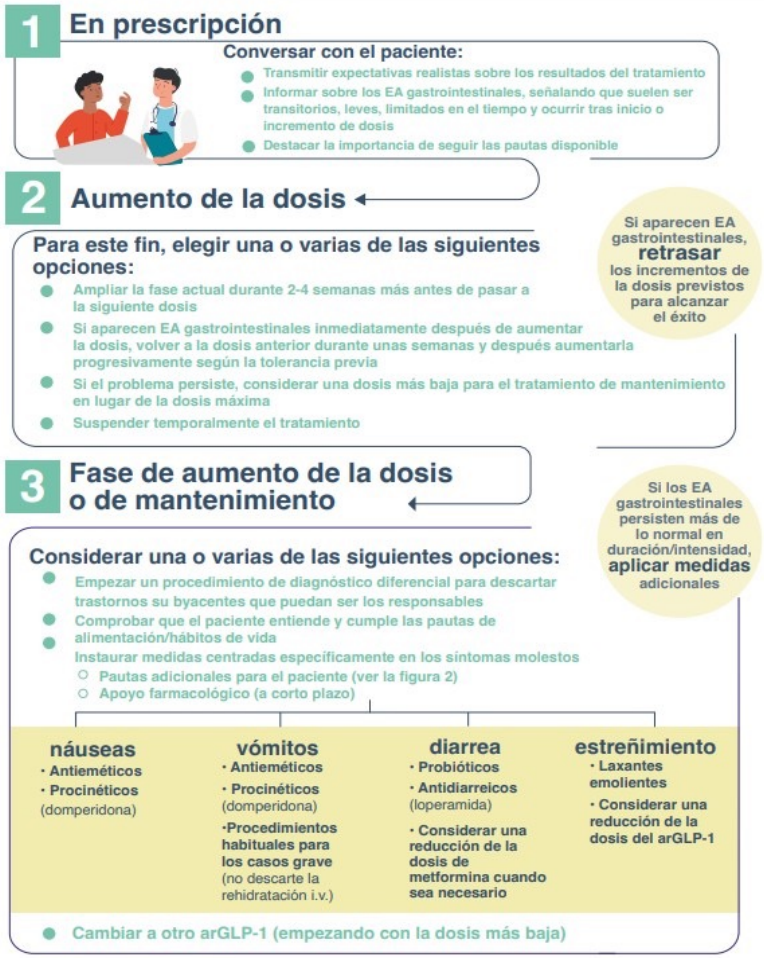
1. Aroda VR, *et al*. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019 Sep;42(9):1724-1732. doi: 10.2337/dc19-0749. 2. Rodbard HW, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883.; 3. Rosenstock J, *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. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942. 4. Pratley R, *et al*. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. ; 5. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, Pratley R, Sathyapalan T, Desouza C; PIONEER 5 Investigators. 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 Jul;7(7):515-527. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30192-5. 6. Pieber TR, *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 Jul;7(7):528-539. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30194-9. ; 7. Zinman B, *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 Dec;42(12):2262-2271. doi: 10.2337/dc19-0898. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

novo nordisk®

Cómo minimizar la aparición/intensidad de los efectos adversos gastrointestinales

Figura 1, cómo minimizar la aparición/intensidad de los efectos adversos (EA): pautas generales para el paciente

Figura 4, cómo minimizar la aparición/intensidad de los efectos adversos (EA) gastrointestinales: la funsión de los profesionales sanitarios



Extraído de Gorgojo, et al. J. Clin. Med. 2022.[1]

EA: efectos adversos; **arGLP-1:** análogo del receptor del péptido similar al glucagón 1.

1. Gorgojo-Martínez JJ, *et al*. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. J Clin Med. 2022 Dec 24;12(1):145. doi: 10.3390/jcm12010145.

novo nordisk®

Cómo ajustar la medicación cuando se añade Rybelsus®

TRATAMIENTO	AJUSTE
iDPP4	Retirar el iDPP4[1]
Metformina	Mantener la dosis[2]
SU	Reducir la dosis de SU[*2]
Tiazolidindionas	Mantener la dosis[2]
iSGLT2	Mantener la dosis[2]
Insulina	Reducir la dosis un 20%[*2,3]
Levotiroxina	Se puede administrar por la noche entre 2 y 3 horas después de la última comida, o una hora antes de la comida o la cena [†4-6]

Tabla construida a partir de los datos de las referencias 1-6.

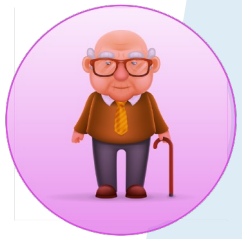
*Si semaglutida oral se añade a un tratamiento existente con sulfonilureas o insulina, se debe considerar una disminución de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.[2] †Si semaglutida oral se administra concomitantemente con levotiroxina, considerar administrar levotiroxina al menos tres horas después de la última comida del día. Se recomienda la monitorización estrecha de los parámetros de función tiroidea.[2]

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **iDPP-4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; **SU:** sulfonilureas.

1. Mata M, et al. Diabetes Práctica. 2020; 11(2); 41-76. 2. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024. 3. Zinman B, *et al*. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2262-2271. doi: 10.2337/dc19-0898. 4. Rajput R, et al. J Thyroid Res. 2011;2011:505239. doi: 10.4061/2011/505239. 5. Bolk N, et al. Arch Intern Med. 2010 Dec 13;170(22):1996-2003. doi: 10.1001/archinternmed.2010.436. 6. Geer M, et al. Am J Health Syst Pharm. 2015 Mar 1;72(5):373-7. doi: 10.2146/ajhp140250.

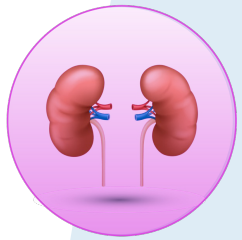
novo nordisk®

Otras consideraciones[1]



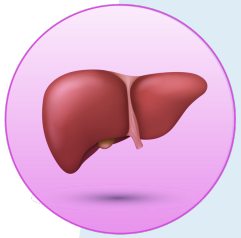
Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de edad ≥75 años es limitada



Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia relativa al uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal



Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida

Interacciones farmacológicas

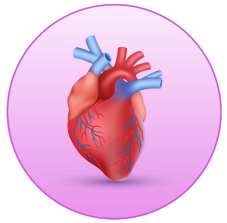
Hay que considerar la vigilancia de los parámetros tiroideos cuando se trate a pacientes con semaglutida al mismo tiempo que con levotiroxina. Deberá controlarse estrechamente el INR al comienzo del tratamiento con semaglutida en los pacientes en tratamiento con anti-vitamina K

Semaglutida oral tiene que administrarse en ayunas. No deben tomarse alimentos, bebidas ni otros medicamentos orales durante al menos 30 minutos tras la administración

1. Ficha técnica Rybelsus®. Disponible en: https://pro.novonordisk.es/content/dam/hcpexperience/es/es_es/pdfs/products/fichas-tecnicas/FT%20Rybelsus.pdf. Consultada en: abril 2024.

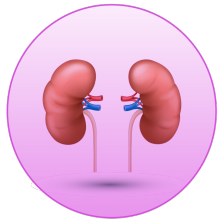
novo nordisk®

Conclusiones



Beneficio cardiovascular de semaglutida en personas con DM2 y alto RCV

Reducción del 24% del MACE



Estabilidad de la función renal en personas con DM2 y RCV

Reducción del 48% del riesgo de caída de FG (>50%)

HbA_{1c} y Peso

En estudios en vida real 1/3 de los pacientes consiguen una pérdida de peso>10% y 2/3 cifras de HbA1C<7%

Seguridad global

Avalada en estudios en vida real

novo nordisk®

TRATANDO LA **OBESIDAD**

MÁS ALLÁ DEL PESO

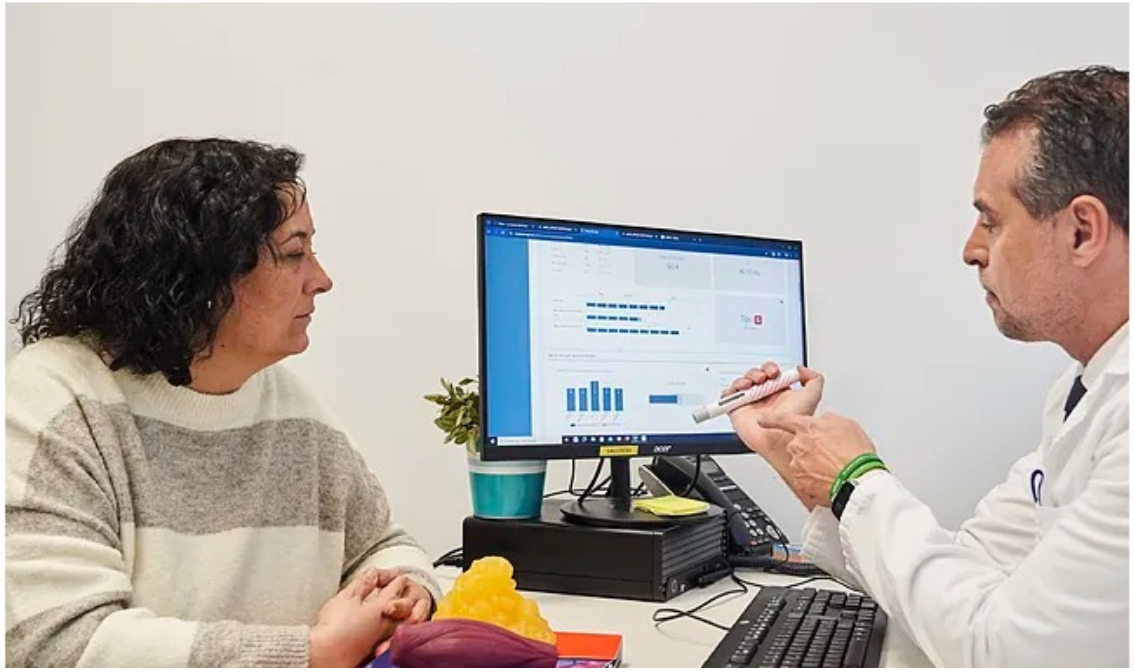
novo nordisk®

SALUD

Wegovy, la llegada del fármaco antiobesidad sin financiación "crea pacientes de primera y de segunda"

Los médicos lamentan que no se haya formulado una vía de prescripción para el control y la cobertura económica para los pacientes que lo necesiten. "Privar de la financiación de un tratamiento efectivo es discriminatorio"

22 comentarios



SALUD

Los 'padres' de fármacos como Ozempic o Wegovy, premio Princesa de Asturias de Investigación

Los científicos Daniel J. Drucker, Jeffrey M. Friedman, Joel F. Habener, Jens Juul Holst y Svetlana Mojsov, galardonados por sus aportaciones en el campo de la endocrinología

17 comentarios

novo nordisk®

El tratamiento de la obesidad consiste en mejorar la salud, el bienestar y prolongar la vida.

Va más allá de la pérdida de peso.

International Obesity Collaborative
CONSENSUS STATEMENT
Obesity Care vs. Weight Loss

Obesity care and weight loss are not the same.

Obesity care delivered by qualified clinicians consists of evidence-based options that address comorbidities of obesity (diabetes, hypertension, hyperlipidemia, etc.) and improve well-being. Obesity care is about health, not weight. Weight loss is just one outcome of obesity care.

Obesity is a serious, relapsing chronic disease that requires long term care, just like any other chronic disease. Safe and effective evidence-based obesity treatments that improve patient health are available.

Evidence-based treatments for obesity and severe obesity may include: nutrition and behavior modification, physical activity, medications, approved devices, and metabolic/bariatric surgery. In decisions shared with patients, clinicians utilize one or more of these modalities to treat obesity.

Globally, medical coverage limits access to effective obesity care, to the detriment of patient health. National statutes and medical insurance coverage have not kept pace with evidence and advances in clinical science. Like other serious chronic diseases, support for obesity care must be incorporated into national public health strategies and include standard benefits and coverage for obesity across the lifespan.

People with obesity deserve care, free from stigma and shame.

International Obesity Collaborative Members

> *Obesity care is about **health not weight**.*
> ***Weight loss** is just **one outcome** of obesity care*[1]

1. International Obesity Collaborative Consensus Statement. https://easo.org/new-global-obesity-consensus-statements/. Accessed April 2024.

novo nordisk®

La obesidad es una enfermedad grave y crónica que se asocia con riesgo aumentado de ECV así como un aumento en la morbilidad y mortalidad[1,2]

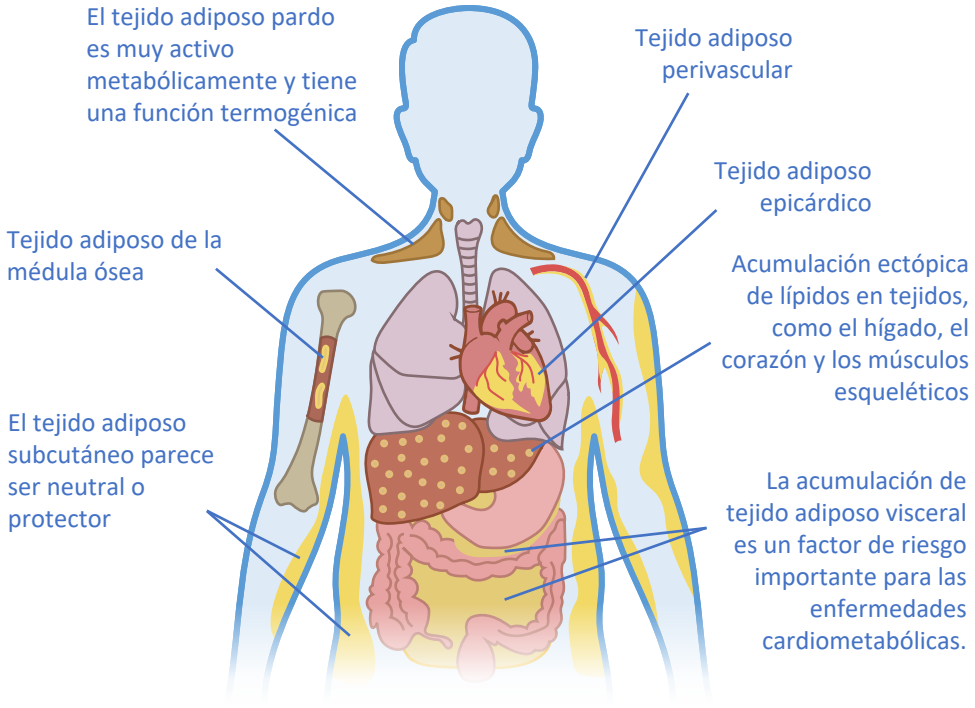
El exceso de adiposidad, particularmente el tejido adiposo visceral y ectópico, pueden volverse disfuncionales, y esto está asociado con riesgo CV alto[1]

El tejido adiposo secreta **adipocinas**, que son **moduladores de la inflamación** que afectan a tejidos remotos[1,2].

⇧ **Adipocinas pro-inflamatorias**

⇩ **Adipocinas anti-inflamatorias**

contribuir a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares en la obesidad[1,2].



El **tejido adiposo visceral** tiene niveles más altos de **marcadores inflamatorios** y es **más metabólicamente activo** que la **grasa subcutánea**, y está fuertemente asociado con un **mayor riesgo cardiometabólico**[1,2].

Se cree que el **tejido adiposo ectópico** contribuye al **aumento del riesgo cardiovascular** a través de efectos localizados y sistémicos de las **adipocinas secretadas**[1,2].

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovasvular; s.c., subcutáneo

1. Fuster JJ, et al. Circ Res 2016;118:1786–807; 2. Kawai T, et al. Am J Physiol Cell Physiol 2021;320:C375–91

novo nordisk®

La narrativa clásica sobre la obesidad

ES CULPA TUYA

=

FALTA DE FUERZA DE VOLUNTAD[1]

LA OBESIDAD PERCIBIDA COMO:

FACTOR DE RIESGO[2]

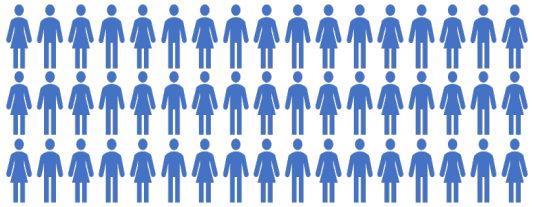
«COME MENOS Y MUÉVETE MÁS[3]»

1. Schutz et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. Obes Facts. 2019;12(1):40-66. doi:10.1159/000496183
2. Kivimäki et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(4):253-263. doi:10.1016/S2213-8587(22)00033-X
3. Ahmad et al. Clinical Management of Obesity in Women: Addressing a Lifecycle of Risk. Obstet Gynecol Clin North Am. 2016 Jun;43(2):201-30. doi: 10.1016/j.ogc.2016.01.007.

La obesidad sigue siendo poco diagnosticada y tratada[1]

Las personas que **viven con obesidad (100%)**

Las personas diagnosticadas de **obesidad (<40%)**



Personas que **reciben tratamiento** contra la obesidad basado en la evidencia* **(<20%)**

Personas que tiene **prescritos** fármacos contra la obesidad **(1,3%)**

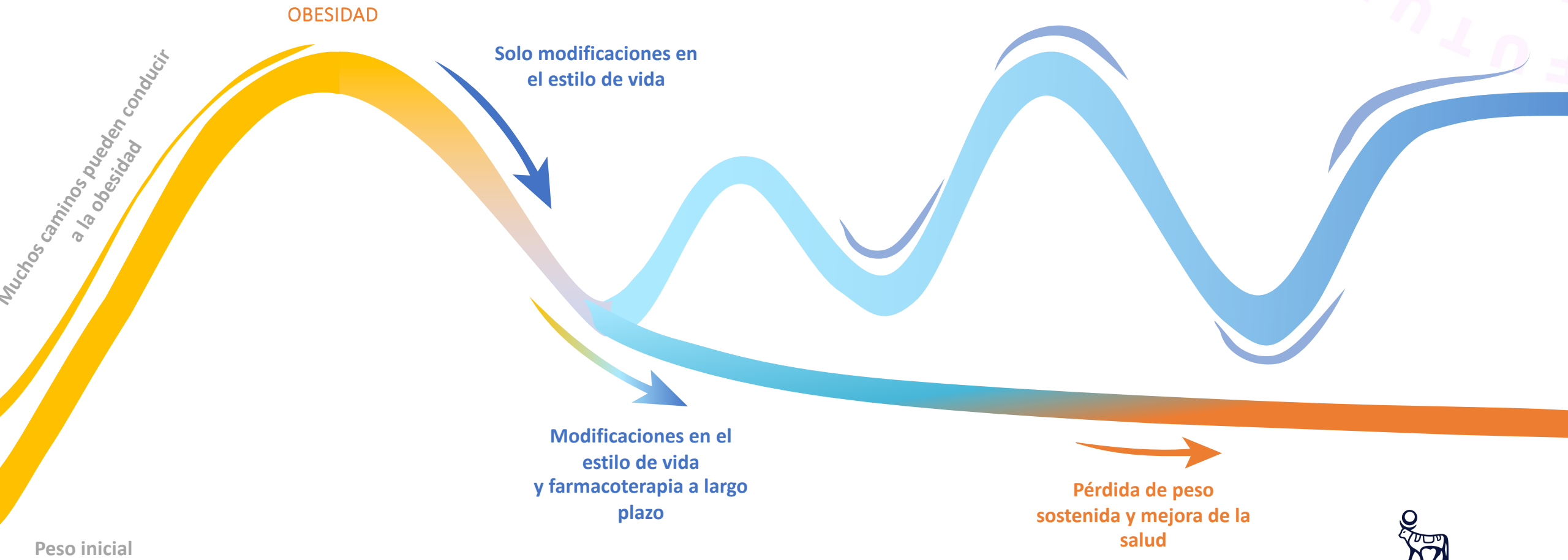
*Incluye asesoramiento sobre estilo de vida y comportamiento, medicamentos contra la obesidad y cirugía bariátrica..

1. Adapted from: Colby and Ortman. 2014. Available from www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2015/demo/p25-1143.pdf. Accessed October 2022; 2. Centers for Disease Control and Prevention. Available from www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm. Accessed on October 2022; 3. Ma et al. Obesity (Silver Spring) 2009;17:1077–85; 4. IMS Xponent Dec-15; 5. Caterson et al. Diabetes Obes Metab 2019; 21:1914–24; 6. Saxon et al. Obesity (Silver Spring, Md.) 2019;27:1975–81.

novo nordisk®

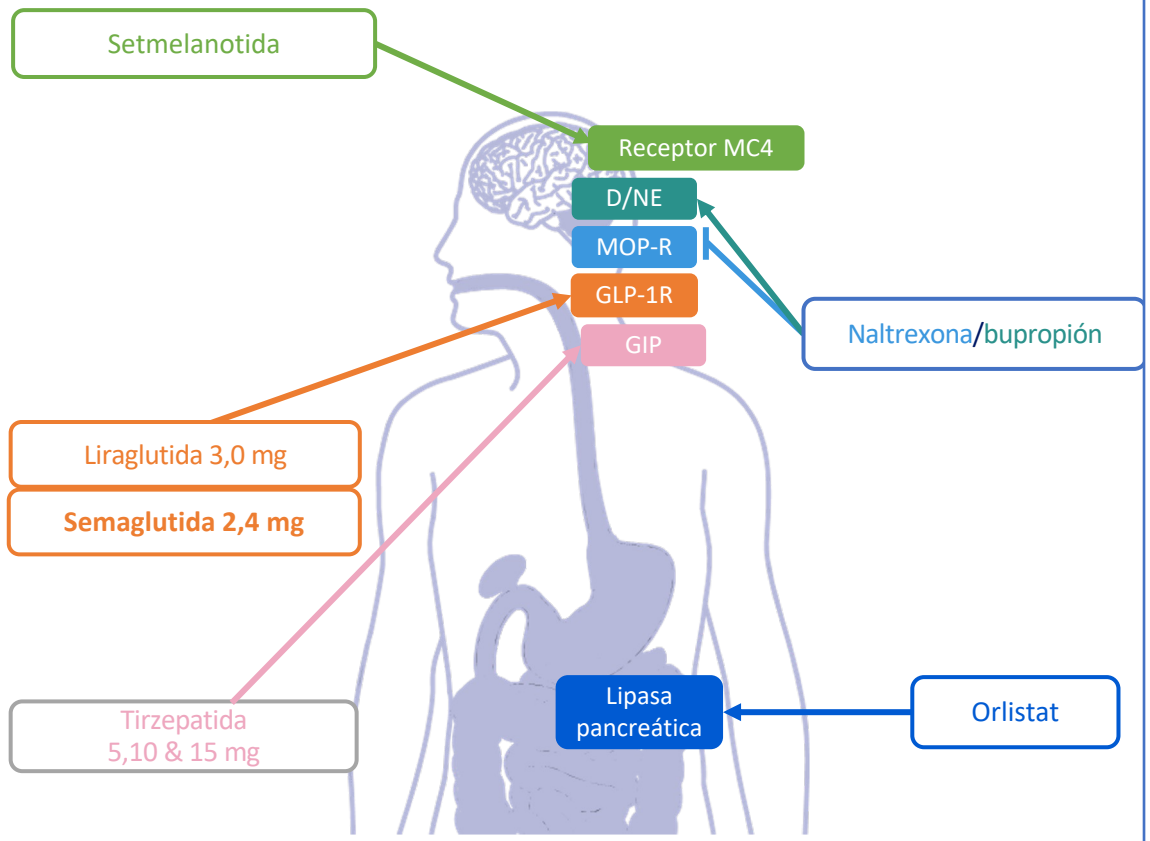
Las modificaciones en el estilo de vida por sí solas no son suficientes

… pero con farmacoterapia

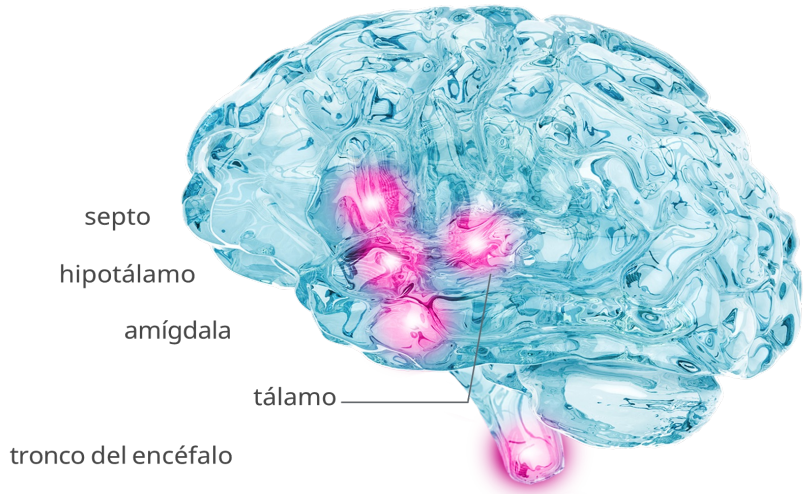


novo nordisk®

Fármacos aprobados para el control del peso en España



- Semaglutida tiene **efectos directos** en áreas del cerebro implicadas en la **regulación homeostática** de la ingesta de alimentos en el **hipotálamo** y el **tronco encefálico**[1].
- Semaglutida puede afectar al **sistema hedónico** de recompensa a través de **efectos directos e indirectos en** áreas del cerebro, incluido el **septo**, el **tálamo** y la **amígdala**[1].



*Tirzepatida y Naltrexona/Bupropión están aprobados por la EMA pero ***no están comercializados en España***

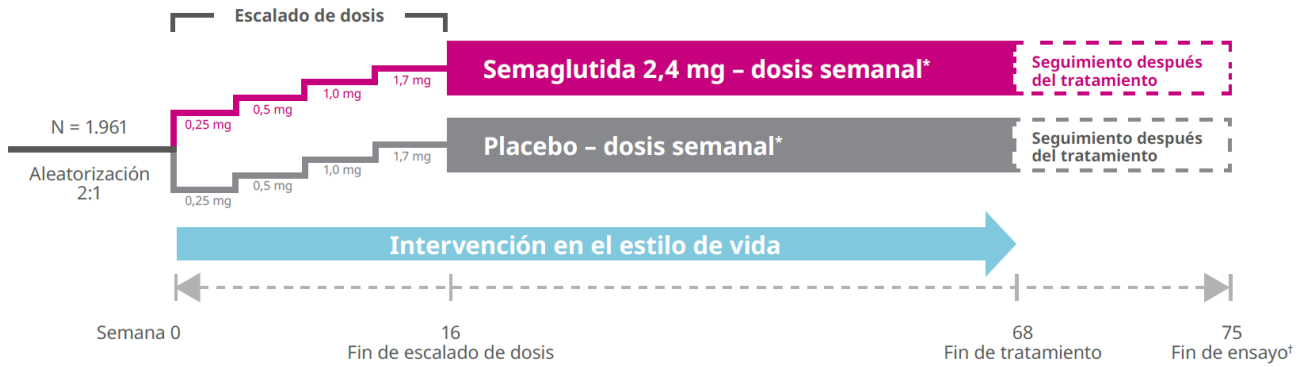
IMC: índice de masa corporal; D/NE: dopamina/norepinefrina; GLP-1 R: receptor del péptido similar al glucagón-1; LEPR: receptor de la leptina; MC4R: receptor de la melanocortina 4 MOP-R: receptor de opioides mu; POMC:proopiomelanocortina; GIP: polipéptido inhibidor gástrico. &Obesidad (IMC≥ percentil 95) según se define en las tablas de crecimiento del IMC específicas por sexo y edad (CDC.gov). Ficha técnica de Wegovy®. 1 . IMICIVREE, INN-setmelanotide (europa.eu); 2. XENICAL, INN-orlistat (europa.eu) 3. Mysimba, INN-naltrexone hydrochloride, bupropion hydrochloride (europa.eu); 4. MOUNTJARO. Mounjaro, INN-tirzepatide (europa.eu) 5. Saxenda, INN-liraglutide (europa.eu); 6 Wegovy, INN-semaglutide (europa.eu). CIMA ::. FICHA TECNICA WEGOVY 0,25 MG FLEXTOUCH SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA (aemps.es)

novo nordisk®

STEP 1: Semaglutida 2,4 mg en adultos con sobrepeso y obesidad (N=1.961)[1]

Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 68 semanas

DISEÑO DEL ESTUDIO[1,2]



OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Pérdida de peso en porcentaje
- Respondedores con una pérdida de peso ≥5%

OBJETIVOS SECUNDARIOS CONFIRMATORIOS:

- Porcentaje de respondedores con una pérdida de peso ≥10% y ≥15%
- Circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y función física evaluada por los cuestionarios SF-36 y IWQOL-Lite-CT

-16,9%

En el grupo tratado con **semaglutida 2,4mg**, el cambio promedio en el peso corporal fue de **-16,9%** desde el inicio hasta la **semana 68 fue** de en comparación con **-2,4% del grupo de placebo**[1**]

*Como complemento a la intervención en el estilo de vida (dietad e -500 kcal/día con actividad física de 150 min/semana). † Fin del ensayo para la fase principal.
**Tasas de respuesta recogidas a partir del conjunto de datos del estimando de eficacia. Los valores observados son los valores registrados para los pacientes que completaron cada visita programada. Los valores estimados pueden incluir múltiples imputaciones para abordar los datos faltantes de los pacientes que abandonaron el estudio. Según el estimando de política de tratamiento, en el grupo tratado con semaglutida 2,4mg, el cambio promedio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 fue de -14,9%, en comparación con -2,4% del grupo de placebo. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basados en un modelo mixto para medidas repetidas incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción fueron del -16,9% y el -2,4% para semaglutida 2,4mg y placebo, respectivamente.1 †Diferencia de tratamiento estimada, -14,4 puntos porcentuales; IC del 95%, -15,3 a -13,5; (p <0,001).

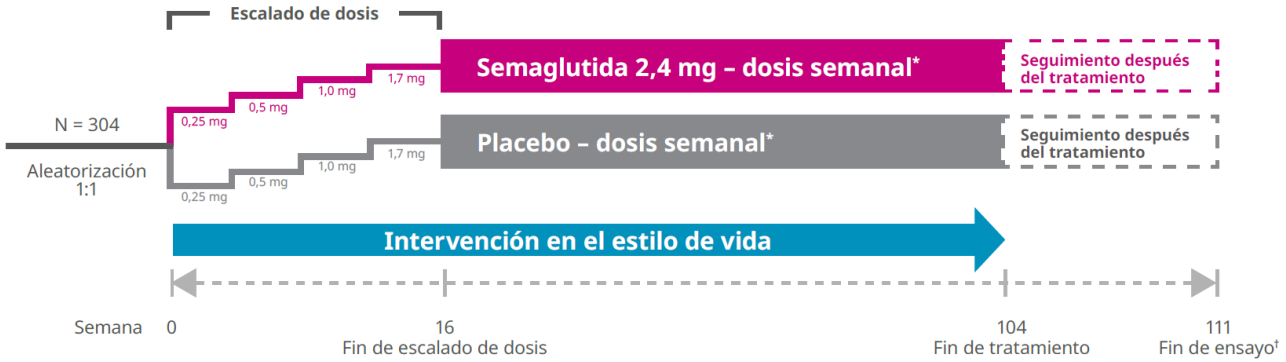
1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.

novo nordisk®

STEP 5: Control de peso a largo plazo (N=304)[1]

Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 104 semanas

DISEÑO DEL ESTUDIO[1,2]



OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Pérdida de peso en porcentaje (%) en la semana 104
- Respondedores con una pérdida de peso ≥5% en la semana 104

OBJETIVOS SECUNDARIOS CONFIRMATORIOS:

- Porcentaje de respondedores con una pérdida de peso ≥10% y ≥15%
- Circunferencia de la cintura y presión arterial sistólica

-16,7%

En el grupo tratado con **semaglutida 2,4mg**, el cambio promedio en el peso corporal fue de **-16,7%** desde el inicio hasta la **semana 104 fue** de en comparación con **-0,6% del grupo de placebo**[1,2**]

*Como complemento a la intervención en el estilo de vida (dieta de -500 kcal/día con actividad física de 150 min/semana). † Fin del ensayo para la fase principal.
**Tasas de respuesta recogidas a partir del conjunto de datos del estimando de eficacia. Los valores observados son los valores registrados para los pacientes que completaron cada visita programada. Los valores estimados pueden incluir múltiples imputaciones para abordar los datos faltantes de los pacientes que abandonaron el estudio. Según el estimando de política de tratamiento, en el grupo tratado con semaglutida 2,4mg, el cambio promedio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 fue de -15,2%, en comparación con -2,6% del grupo de placebo. Durante el ensayo, se interrumpió de forma permanente el tratamiento aleatorizado por el 13,2% y 27,0% de los pacientes aleatorizados a semaglutida y placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y que no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basado en un modelo mixto para medidas repetidas, incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción, fueron del -16,7% y -0,6% para semaglutida y placebo respectivamente. Diferencia de tratamiento estimada, -16,0 puntos porcentuales; IC del 95%, -18,6 a -13,5.1,22 ETD: Diferencia estimada de tratamiento. IC: intervalo de confianza. 1. Garvey WT et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083–91. 2. Garvey WT et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083–91. Supplementary appendix.

novo nordisk®

STEP 5: Mejora en los factores de riesgo cardiovascular

Perímetro de la cintura

-14,4cm

con Semaglutida 2,4mg

vs. -5,2 cm con placebo[1]*

Circunferencia de cintura media inicial: Semaglutida 2,4mg =115,8 cm; placebo=115,7 cm.[1]
ETD –9,2 (–12,2 to –6,2); p <0,0001

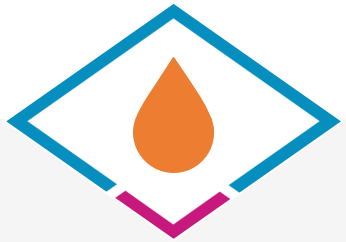
Presión arterial

-5,7mmHg

presión arterial sistólica con Semaglutida 2,4mg

vs. -0,8 mmHg con placebo[1]*

Presión arterial sistólica media inicial:
Semaglutida 2,4mg=126 mmHg; placebo=125 mmHg.22 ETD –4,2 (–7,3 a –1,0); p = 0,0102



Parámetros glucémicos

En 104 semanas

79,7%

de aquellos que ingresaron al estudio con prediabetes, lograron el estado normoglucémico con semaglutida 2,4mg vs. 37% con placebo[1]*

Perfil lipídico

Mejora en el perfil lípidico a 104 semanas

*Semaglutida 2,4mg no está indicado para el tratamiento de estas complicaciones individuales. Los puntos finales secundarios confirmatorios se incluyeron en la jerarquía de pruebas estadísticas. Los análisis de puntos finales secundarios de apoyo y exploratorios no se incluyeron en la jerarquía de pruebas estadísticas y los análisis no se ajustaron por multiplicidad, por lo que no se informaron valores de p para los puntos finales secundarios de apoyo o exploratorios. Los valores expuestos son han sido recogidos a partir del conjunto de datos del estimando de eficacia.21 IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; ETD: diferencia de tratamiento estimada.

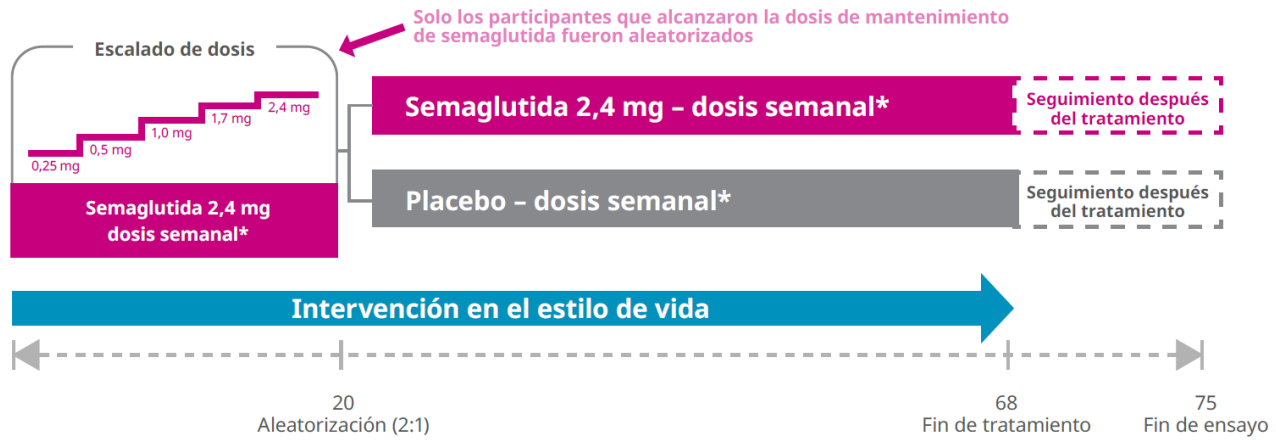
1. Garvey WT et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083–91.

novo nordisk®

STEP 4: Importancia de mantener tratamento a largo plazo (N=902)[1]

Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 68 semanas

DISEÑO DEL ESTUDIO[1,2]



OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Cambio en el porcentaje del peso corporal desde la aleatorización (semana 20) hasta la semana 68

OBJETIVOS SECUNDARIOS CONFIRMATORIOS:

- Cambios en la circunferencia de la cintura, la presión arterial sistólica y la función física desde la aleatorización (semana 20) hasta la semana 68

-18,2%

En el grupo tratado con **semaglutida 2,4mg,** el cambio promedio en el peso corporal fue de **-18,2%** desde el inicio hasta la **semana 68 fue** de en comparación con **-5,2% del grupo de placebo**[1,2]**

*Como complemento a la intervención en el estilo de vida (dieta de -500 kcal/día con actividad física de 150 min/semana). **Tasas de respuesta recogidas a partir del conjunto de datos del estimando de eficacia. Los valores observados son los valores registrados para los pacientes que completaron cada visita programada. Los valores estimados pueden incluir múltiples imputaciones para abordar los datos faltantes de los pacientes que abandonaron el estudio. Según el estimando de política de tratamiento, en el grupo tratado con semaglutida 2,4mg, el cambio promedio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 fue de -17,4%, en comparación con -5% del grupo de placebo. La diferencia fue de -13,0 [IC 95%, -14,3 a -11,7] puntos porcentuales.

Rubino D, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(14):1414.
2.Rubino D, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(14):1414. Supplementary appendix.

novo nordisk®

Wegovy®

Presentaciones e indicación terapéutica

Wegovy® está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un IMC de

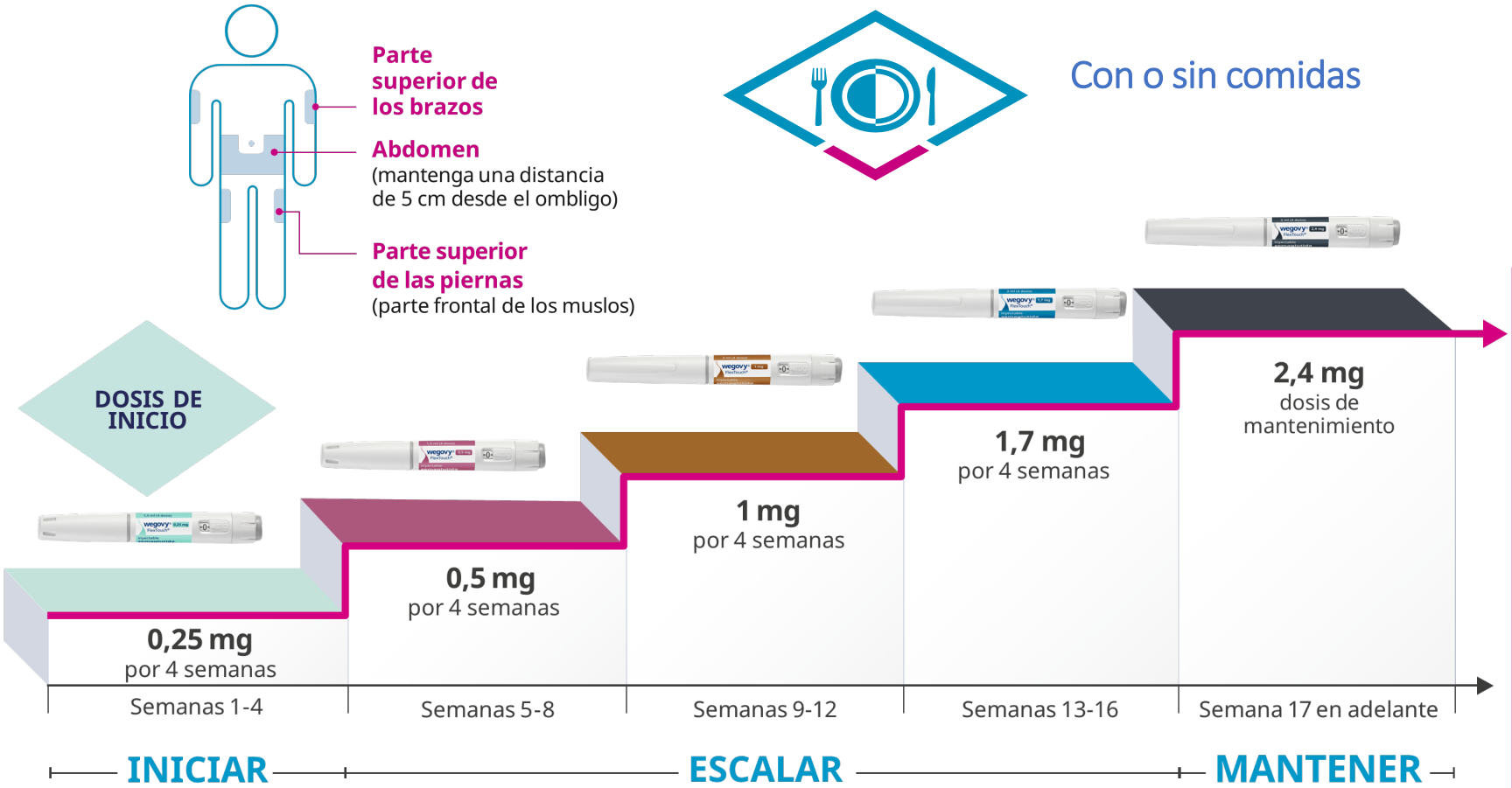
- ≥**30 kg/m²** (obesidad), o
- ≥**27 kg/m² a <30 kg/m²** (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso, ej., alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus de tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.

1 Ficha técnica de Wegovy®.
*Las agujas NovoFine® Plus son un Producto Sanitario con marcado CE (0123) que cumple con la legislación vigente. No se prevén contraindicaciones ni efectos adversos con este producto.

novo nordisk®

¿Cómo realizar el escalado de dosis con Wegovy®?

Iniciar el tratamiento con la dosis de 0,25 mg una vez a la semana y escalar hasta la dosis de 2,4mg[1]



PROGRAMA DE ESCALADO DE DOSIS

En caso de síntomas GI significativos, **considerar retrasar el escalado** de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado. **No se recomiendan dosis semanales superiores a 2,4mg**[1]

Cada pluma Wegovy® es de un color diferente para ayudar a identificar las distintas concentraciones de dosis

1. Ficha técnica de Wegovy®

novo nordisk®

MUCHAS
GRACIAS