

PROFUNDIZANDO EN LA EFICACIA, SEGURIDAD Y EFICIENCIA DE UN NUEVO ANTIDIABÉTICO: LA SEMAGLUTIDA SUBCUTÁNEA

Pérez Veiga JP
Coordinación Regional de Farmacia.
Dirección General de Asistencia Sanitaria.

*En los últimos años la aparición de un nuevo antidiabético o el adelanto de los resultados de un estudio de seguridad cardiovascular, está siendo acogida en determinados medios con excesivo triunfalismo. Conocemos que los intereses comerciales en esta patología de alta prevalencia son importantes, y que la información que llega a los profesionales muchas veces se simplifica y sesga, ocultando su verdadera complejidad e incertidumbre. Lo cierto es que continuamos sin ninguna evidencia, mediante comparación directa, de superioridad de un antidiabético sobre otro en variables de morbimortalidad, y sin embargo la inversión en los nuevos y costosos antidiabéticos es cada vez mayor. En esta hoja de evaluación, a modo de ejemplo, pretendemos profundizar, a partir de los datos y los informes de instituciones oficiales, en la **aportación terapéutica de la semaglutida subcutánea de administración semanal**, cuya variante oral próximamente se comercializará en España, y en su posicionamiento desde la perspectiva de un servicio público de salud.*

1. OBJETIVO TERAPÉUTICO DE UN ANTIDIABÉTICO

Aunque en fases iniciales de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se han descrito remisiones mantenidas de la enfermedad asociadas a intervenciones dietéticas de alta intensidad¹, **la finalidad de la utilización de los antidiabéticos en ningún caso se ha planteado como curativa**. El objetivo principal de su utilización se relaciona claramente con la prevención de las complicaciones y la reducción de la mortalidad asociada a la enfermedad.

En relación con este objetivo, han sido relevantes los resultados de los estudios UKPDS33 y posteriores, donde se relacionó el control de la glucemia con beneficios en la prevención de complicaciones macro y microvasculares, y reducciones de mortalidad. No obstante, se debe precisar^{2,3}:

- Los beneficios de regímenes intensivos de control de la glucemia (HbA1c < 7%) se manifiestan en estos estudios a largo plazo, por lo que estos regímenes serían más apropiados para pacientes con diagnóstico reciente y buena expectativa de vida.
- La aplicación de regímenes más intensivos puede no conllevar beneficios y sí más carga de efectos adversos.
- En todo caso, el mayor beneficio en estos pacientes deriva de un adecuado control de todos los factores de riesgo, con la intervención continuada sobre los estilos de vida (dieta, ejercicio y deshabituación tabáquica) y la terapia farmacológica de comorbilidades: hipertensión, dislipemias, aterosclerosis, arritmias e insuficiencia cardíaca.

2. ¿SE PUEDE CONSIDERAR LA SEMAGLUTIDA COMO ANTIDIABÉTICO NOVEDOSO?

La semaglutida es un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) con un **94% de homología de secuencia con el GLP-1 humano**, que se sintetiza mediante un técnicas de ADN recombinante y modificación química. Presenta una semivida prolongada de aproximadamente una semana, principalmente por la unión a la albúmina que propicia una disminución del aclaramiento renal y protección frente a la degradación metabólica⁴.

Se trata por tanto de una molécula con analogía estructural tanto con la liraglutida de administración diaria que comercializa el mismo laboratorio, como con el resto de aGLP-1 comercializados, entre los cuales también hay preparados de administración semanal. Comparten mecanismo de acción y muchos de sus efectos pueden ser considerados como **efectos de clase**.

3. ALTA EFICACIA HIPOGLUCEMIANTE

La capacidad de un fármaco antidiabético para controlar la glucemia se mide, como variable de eficacia intermedia respecto al objetivo terapéutico, mediante el porcentaje de reducción de la **hemoglobina glicosilada (HbA1c)**.

La semaglutida, en los estudios pivotaes, ha mostrado una elevada eficacia hipoglucemiante en un plazo de 30-56 semanas, **tanto frente a placebo como a comparadores activos** (tabla 1)⁴. Incluso ha mostrado superioridad frente a otros aGLP-1, como exenatida y dulaglutida, aunque los estudios pivotaes de estos fármacos habían mostrado reducciones superiores a las que se registran en estas comparaciones. Tal como se indica en el informe público de evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento, se echa en falta que no haya comparaciones directas con las sulfonilureas, cuya eficacia hipoglucemiante también es alta⁵.

Tabla 1: Reducciones de HbA1c en estudios pivotaes.

Estudio	Duración (semanas)	Terapia de base	Comparador	Reducciones de HbA1c		
				Semaglutida		Comparador
				0,5 mg/sem	1 mg/sem	
SUSTAIN 1	30	Naive	placebo	-1,45	-1,55	0,02
SUSTAIN 5	30	Insulina basal	placebo	-1,45	-1,85	-0,09
SUSTAIN 2	56	Metformina	Sitagliptina 100mg/día	-1,32	-1,61	-0,55
SUSTAIN 3	56	Metformina + Sulfonilurea	Exenatida 2 mg/sem		-1,54	-0,92
SUSTAIN 4	30	Metformina + Sulfonilurea	Insulina glargina	-1,21	-1,64	-0,83
SUSTAIN 7	40	Metformina	Dulaglutida	-1,5	-1,8	-1,1 / -1,4

Fuente: elaboración propia

En estudios posteriores (SUSTAIN 8 y SUSTAIN 10), también ha mostrado superioridad frente a canagliflozina (1,5 vs 1,0) y liraglutida (1,7 vs 1,0)^{6,7}.

4. BENEFICIO CARDIOVASCULAR INCIERTO

La información que disponemos sobre el potencial beneficio cardiovascular de la semaglutida es relativamente pobre y, como el resto de antidiabéticos, sujeta a incertidumbres.

Desafortunadamente **no disponemos de comparaciones directas de variables de morbimortalidad**, necesarias para un correcto posicionamiento terapéutico. Esta situación es común al resto de antidiabéticos, con la excepción del estudio CAROLINA⁸, que con un seguimiento de 6 años, comparó variables cardiovasculares y de mortalidad de la linagliptina y una sulfonilurea (glimepirida), mostrando resultados prácticamente idénticos con ambos tratamientos. Al igual que con otros antidiabéticos, por requerimiento de las autoridades reguladoras, se ha realizado con semaglutida un **estudio de seguridad cardiovascular (SUSTAIN-6)**⁹, de no inferioridad frente a placebo, con una variable compuesta de eventos cardiovasculares (MACE) que incluye mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. Las características y resultados de este estudio se comparan en la tabla 2 con las de otros estudios³.

Tabla 2: resultados estudios de seguridad cardiovascular con antidiabéticos.

ADNI	Ensayo seguridad CV			Resultados: HR (IC 95%)	
	Nombre	n	años	MACE	mortalidad CV
Sitagliptina	TECOS	14.735	3	0,98 (0,89-1,12)	1,03 (0,89-1,19)
Saxagliptina	SAVOR-TIMI35	16.492	2	1,00 (0,89-1,08)	0,95 (0,80-1,12)
Alogliptina	EXAMINE	5.380	1,5	0,96 (<1,16)	0,85 (0,66-1,10)
Linagliptina	CARMELINA	6.979	2,2	1,02 (0,89-1,17)	0,98 (0,78-1,22)
Empagliflozina	EMPA-REG	7.020	3	0,86 (0,75-0,99)	0,62 (0,49-0,77)
Canagliflozina	CANVAS + CANVAS-R	10.142	3,6	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)
Dapagliflozina	DECLARE-TIMI	17.160	4,2	0,93 (0,84-1,03)	0,98 (0,82-1,17)
Exenatida semanal	EXSCEL	14.520	3,2	0,91 (0,83-1,00)	0,88 (0,76-1,02)
Lixisenatida	ELIXA	6.068	2,1	1,02 (0,89-1,17)	1,03 (0,87-1,22)
Liraglutida	LEADER	9.340	3,8	0,87 (0,78-0,97)	0,78 (0,66-0,93)
Dulaglutida	REWIND	9.901	5,4	0,88 (0,79-0,99)	0,91 (0,78-1,06)
Semaglutida	SUSTAIN-6	3.927	2	0,75 (0,58-0,95)	0,98 (0,65-1,48)

Fuente: Documento de consenso del SESCOAM sobre posicionamiento de antidiabéticos no insulínicos (enero 2.020)

Marcados en verdes los resultados significativos

El estudio SUSTAIN-6 es relativamente corto y con una población pequeña, que sin embargo presenta un muy elevado riesgo cardiovascular (83% con enfermedad cardiovascular establecida). Esto condiciona intervalos de confianza amplios que no impiden que, como ocurrió anteriormente con liraglutida (pero no con otros aGLP-1 a pesar de compartir mecanismo de acción), **la variable MACE alcance significación estadística. Sin embargo el efecto sobre la mortalidad cardiovascular parece neutro.**

En la valoración de estos resultados que realiza el informe público de evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento, se indica que aunque las 3 variables que se incluyen en la variable MACE son clínicamente relevantes, la más relevante es la mortalidad cardiovascular. Frente a los resultados favorables en ictus no fatales (HR: 0.61 [0.38- 0.99]) e infartos no fatales (HR: 0.74 [0.51- 1.08]), la mortalidad cardiovascular (HR: 0.98 [0.65- 1.48]) y por cualquier causa, no se reducen. Se destacan los resultados negativos de otras variables como son las relacionadas con insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria e intervenciones cardiacas. En todo caso, la relativa corta duración del estudio y sus resultados no permiten determinar cuál es el efecto del fármaco sobre la mortalidad (5).

Otra fuente de incertidumbre que tiene el SUSTAIN-6, de forma similar a otros estudios de seguridad cardiovascular, se refiere a la **comparabilidad del grupo control** al que se administra placebo. Pacientes con niveles altos de HbA1c son aleatorizados para recibir el fármaco o placebo. A los pacientes insulinizados con HbA1c < 8% se les reduce previamente la dosis de insulina un 20%. A las 12 semanas, conforme a protocolo, se habilita para que se ajuste la medicación a los pacientes. Para garantizar la comparabilidad, el grupo control debe recibir los cuidados óptimos para el ajuste de la glucemia y de otras variables (la tensión arterial es muy relevante), de manera que no haya diferencias con el grupo de tratamiento. Estos cuidados óptimos han sido cuestionados por las agencias de evaluación.

El Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Asistencia Sanitaria de Alemania (IQWiG), que ya cuestionó el estudio LEADER con liraglutida¹⁰, llega a afirmar que los resultados del SUSTAIN-6 no pueden ser atribuidos al fármaco, sino al inadecuado tratamiento en el comparador¹¹.

También en relación con la calidad de los cuidados del grupo control, es reseñable, como en los estudios de seguridad cardiovascular **los resultados no son homogéneos por regiones geográficas**, y que las diferencias son mucho menores en Estados Unidos o Europa Occidental.

En el caso del SUSTAIN-6 las diferencias en la población de fuera de Estados Unidos y de la Unión Europea (HR: 0,68 [0,48-0,98], que representa un 46 % del estudio, son las que más pesan en el resultado global. Los resultados en la población de Estados Unidos (34% del estudio) son notablemente diferentes (HR: 0,87 [0,57-1,34])¹².

Los datos de la **semaglutida oral** son aún más escasos, con un estudio de seguridad cardiovascular (PIONEER 6) con un seguimiento y número de pacientes menor, y resultados no significativos (HR:0,79 [0,57-1,11])¹³.

5. PÉRDIDA DE PESO Y EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

La **reducción de peso corporal** ha sido una de las variables secundarias medidas en los estudios pivotaes del medicamento. En todos ellos, con placebo o con comparadores activos ha mostrado a las 30 semanas reducciones de peso de hasta 4,28 kg y 6,42 kg con semaglutida 0,5 mg y 1,0 mg respectivamente⁵.

Respecto al **patrón de reducción de peso**, como en el resto de aGLP-1, la mayor pérdida se produce al inicio del tratamiento, y posteriormente la diferencia entre el grupo tratado y el comparador, se mantiene estable.

Los datos del SUSTAIN-6 (9), a partir de un peso basal cercano a 92 kg, muestran que una diferencia de peso entre las dos dosis de semaglutida y el comparador, tras 2 años, es de 2,68 y 3,84 kg. La mayor parte de esta diferencia se observa ya a las 16 semanas, mientras que a partir de la semana 44 las curvas de peso de los grupos se mantienen prácticamente planas.

Se desconoce qué parte de la pérdida de peso producida en el momento inicial está asociada a los **frecuentes efectos adversos gastrointestinales de la semaglutida** (náuseas, diarreas y vómitos)⁵.

El EPAR advierte de que, como en el resto de aGLP-1, aunque estos efectos son limitados en el tiempo, y reversibles al suspender el tratamiento, el porcentaje de pacientes que tiene que discontinuar el tratamiento por este efecto adverso es relativamente alto (3,9% con SEMA 0,5 mg/semana y 5,9% con SEMA 1 mg/semana frente a 0,9% con placebo). Para reducir estos efectos adversos, es preciso iniciar el tratamiento con una dosis de 0,25 mg, semanal incrementándose la dosis a 0,5 y si se requiere a 1 mg en intervalos de al menos 4 semanas.

6. ¿Y LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES?

Desde el UKPDS-33 varios estudios con regímenes de control de la glucemia con antidiabéticos han mostrado beneficios en las **complicaciones renales** de la diabetes². También los estudios de seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos han incorporado variables secundarias compuestas, analíticas y clínicas, relacionadas con la función renal, cuya interpretación en todo caso requiere precaución.

En este sentido, de forma ilustrativa, los informes de expertos de la FDA^{14,15} advierten de la incierta relevancia clínica de los resultados de estas variables compuestas. Tanto en el caso de la semaglutida (SUSTAIN-6) como anteriormente la liraglutida (estudio LEADER) y otros antidiabéticos, el efecto favorable sobre la variable renal era mayoritariamente por los efectos sobre la **albuminuria, una variable que no refleja resultados clínicos en nefropatía** y cuya variación puede deberse a efectos reversibles del fármaco no relacionados con la progresión de la enfermedad renal. En ambos estudios no había diferencias en la tendencia de la tasa de filtrado glomerular.

El EPAR⁵ indica que aunque en el estudio SUSTAIN 6 la semaglutida se asocia a un menor ratio albumina/creatinina y a menos efectos adversos renales, **en el conjunto de estudios pivotaes no hay diferencias**. La semaglutida reduce inicialmente la tasa de filtrado glomerular, pero al final del tratamiento no hay diferencias con el comparador.

La FDA alerta de casos de insuficiencia renal aguda que requiere hemodiálisis asociada a los efectos gastrointestinales graves, incluso sin enfermedad renal previa (16). En todo caso, la semaglutida no se recomienda en enfermedad renal terminal.

Aunque es también probable que el efecto sobre la glucemia a largo plazo pueda prevenir **retinopatías**, lo cierto es que los aGLP-1 no han mostrado un perfil favorable respecto a esta complicación, con series de casos (exenatida) y tendencias negativas (liraglutida en estudio LEADER). No obstante, en el caso de la semaglutida, el EPAR indica que los 21 eventos graves de retinopatía adicionales detectados en los 1.648 pacientes tratados (frente a 38 MACE evitados), determinan que se trata de un **riesgo muy importante**⁵.

La incidencia mantenida en el segundo año de tratamiento y la aparición en pacientes sin mejora rápida de la glucemia, sugiere que no pueda descartarse que sea un **efecto deletéreo y persistente** sobre la retina. El análisis por subgrupos indica que serían **pacientes con riesgo** aquellos insulinizados con retinopatía de base.

7. RIESGOS POTENCIALES NO IDENTIFICADOS

Como todo nuevo fármaco, el diseño de los estudios pivotaes no permite poner de manifiesto previamente a su comercialización, efectos adversos raros o a largo plazo. Se trata de una incertidumbre que no tienen otros medicamentos con experiencia de uso prolongada, y que debe tenerse en cuenta cuando se posiciona un medicamento.

La semaglutida, además de incluirse en la **lista de los medicamentos con monitorización adicional, en su plan de gestión de riesgos** incluye como riesgos potenciales no identificados, cáncer medular de tiroides, neoplasias malignas, cáncer pancreático y pancreatitis⁵.

- De forma similar a lo que ocurre con otros aGLP-1, también se observó **efecto carcinogénico sobre tiroides en roedores**. Aunque en los ensayos clínicos no se evidenció este riesgo, el EPAR advierte que la duración de los estudios fue insuficiente en comparación con el tiempo de latencia de estas neoplasias, y se excluyeron de los estudios pacientes con niveles de calcitonina que pudieran marcar neoplasias preexistentes⁵.

La FDA alerta de forma prioritaria en ficha técnica sobre este potencial efecto adverso, contraindicando el fármaco en pacientes con riesgo personal o antecedentes familiares¹⁶. Es reseñable como la compañía fue condenada por los tribunales americanos al pago de 58 millones de dólares por no comunicar a los profesionales este riesgo en relación con la liraglutida¹⁷.

- En el desarrollo clínico la **incidencia de cáncer de páncreas** ha sido baja y sin diferencias con los comparadores. No obstante el EPAR se refiere a los casos observados en el estudio LEADER con liraglutida y pone de manifiesto la importancia de monitorizar este importante riesgo potencial (5).

La FDA en su informe de expertos relativo al LEADER indicaba que no hay información suficiente para concluir si liraglutida incrementa o no el riesgo de cáncer pancreático. Dado el periodo de latencia del cáncer (10 años desde la mutación a la malignidad y 5 más hasta la metástasis), la duración de los estudios solo permite mostrar casos preexistentes que pueden acelerarse y manifestarse clínicamente¹⁴.

- En el marco del plan de gestión de riesgos, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ya ha evaluado los **casos de pancreatitis aguda** concluyendo que esta reacción adversa debería incluirse en la ficha técnica de forma análoga a la de otros aGLP-1¹⁸.

8. EFICIENCIA Y POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Desde el punto de vista de un servicio público de salud, el posicionamiento de cualquier tratamiento farmacológico en una patología de elevada prevalencia, como la Diabetes Mellitus tipo II, (7% en Castilla-La Mancha), debe tener en cuenta tanto su **eficiencia** como su **impacto presupuestario**. Cualquier beneficio adicional que aporte un nuevo antidiabético pues, debe ser evaluado de forma rigurosa y ponderada en función del coste incremental respecto a otras alternativas.

Para conseguir los mejores resultados en salud, con un presupuesto solo ampliable en circunstancias excepcionales, un servicio público de salud debe priorizar aquellas intervenciones terapéuticas que sean más eficientes. Una intervención ineficiente detrae recursos, y por tanto también detrae salud para la población atendida. La disponibilidad presupuestaria limita además las intervenciones que puede realizar un servicio de salud, de tal forma, que incluso una intervención eficiente puede ser inasumible por su elevado impacto presupuestario.

La semaglutida se ha comercializado a un **precio elevado**, similar al de otros aGLP-1 (**1.746 €/año**), claramente inasumible para un tratamiento de primera línea en esta patología. Se ha promocionado como un medicamento de administración semanal con una elevada eficacia hipoglucemiante, que produce pérdidas de peso importantes y que reduce un 39 % el riesgo de ictus.

- Nada hay que objetar a la **alta eficacia hipoglucemiante**, aunque se echa en falta la comparativa con las sulfonilureas. Es cierto también que a esta eficacia se añade su **bajo riesgo de producir hipoglucemias**, aunque la frecuencia de esta complicación es baja también en otros antidiabéticos (incluida la gliclazida), y el coste incremental por este beneficio adicional es desmesurado.
- Respecto a la **pérdida de peso**, debe valorarse su relevancia clínica, teniendo en cuenta que se produce en las primeras semanas y no es progresiva. Siendo un efecto de clase, parece mayor que la de otros aGLP-1. También parece más alta la frecuencia de **efectos adversos gastrointestinales** al inicio del tratamiento, incluyendo náuseas y vómitos que pueden contribuir a la pérdida de peso⁵.
- Aunque en el estudio SUSTAIN 6 resultó significativa la reducción del riesgo de ictus no fatal (HR:0,61 [0,33;0,99]), el número de eventos fue pequeño, el intervalo de confianza muy amplio y por tanto la medida resulta muy imprecisa. Ello unido a las incertidumbres derivadas del diseño de este tipo de estudios, determina que la magnitud del potencial beneficio sea incierta. **Al margen de la imprecisión e incertidumbre, el beneficio absoluto sobre MACE en población de altísimo riesgo se mostró modesto (necesario tratar 45 pacientes durante 2 años y sin efecto sobre la mortalidad)**, siendo el coste de este beneficio relativamente alto (superior a los 150 mil euros por evento) (5). Este beneficio fue contrarrestado por una **incidencia importante de retinopatía grave** (1 caso adicional cada 77 pacientes tratados)⁵.

La semaglutida como el resto de aGLP-1 **se ha financiado en España en pacientes con IMC>30 y en tratamiento de combinación (no en monoterapia)**. Conforme a su informe de posicionamiento terapéutico (IPT), vinculante en todo el Sistema Nacional de Salud, constituye una opción de tratamiento, alternativa a otros aGLP-1, antidiabéticos orales o insulina en los siguientes casos¹⁹:

- a. Tratamiento combinado doble con MET: en los casos en los que se considere apropiado el uso de un GLP-1 añadido a MET y **siempre y cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de MET + SU**.
- b. Tratamiento combinado triple con MET + SU.

El IPT añade que la mayor incidencia de **efectos gastrointestinales y el riesgo de retinopatía**, debe tenerse en cuenta en pacientes con trastorno de la motilidad intestinal, gastroparesia u otra enfermedad gastrointestinal coexistente, así como en pacientes en tratamiento previo con insulina o aquellos con retinopatía diabética previa.

Partiendo de los criterios de los IPT, el **Documento de consenso del SESCAM** sobre posicionamiento de antidiabéticos no insulínicos³, actualizado en enero de 2020, añade criterios de posicionamiento de los aGLP-1 basados en la eficiencia que son análogos a los criterios fijados por el **NICE británico**²⁰:

- Los aGLP-1 se posicionan como una alternativa a la insulinización o a la triple terapia con antidiabéticos orales si es ineficaz, no se tolera o está contraindicada, y si existen problemas médicos asociados con la obesidad del paciente (en todo caso IMC>30 kg/m²), **recomendándose discontinuar si a los 6 meses no se cumplen objetivos terapéuticos: disminución de peso $\geq 3\%$ y de HbA1c $\geq 0,7\%$** (el objetivo fijado por el NICE era $\geq 1\%$).
- También se contemplan de forma similar como alternativa a la intensificación de la insulinización.

Otros criterios que amplían el uso de los aGLP-1 a grupos más amplios de pacientes se han publicado en guías y posicionamientos de asociaciones y sociedades. Aparte de las **deficiencias en cuanto a rigor metodológico e independencia editorial** de muchos de estos documentos^{2,21}, su principal problema para su aplicación es su **perspectiva**, que no se corresponde a la que puede tener la actividad prestacional de un servicio de salud en España.

CONCLUSIONES

- Semaglutida subcutánea es un aGLP-1 de administración semanal, que ha mostrado en estudios comparativos una **alta eficacia hipoglucemiante**. El control glucémico es una variable de eficacia intermedia en relación con el objetivo principal de prevención de complicaciones y reducción de la mortalidad.
- A falta de estudios de eficacia comparada, la evidencia de **beneficios cardiovasculares** de los antidiabéticos en pacientes de alto riesgo obtenida a partir de estudios de seguridad, es inconsistente y está sujeta a importantes incertidumbres. En el caso de la semaglutida, concurre la inexistencia de efecto sobre la mortalidad cardiovascular, aun reduciéndose los eventos de la variable combinada (MACE).
- El conjunto de estudios pivotaes **no muestra beneficio renal**.
- El **riesgo de retinopatías graves**, particularmente en pacientes insulinizados y con antecedentes, es importante, y no parece asociado a la bajada brusca de la glucemia.
- El **riesgo de efectos adversos gastrintestinales** al inicio del tratamiento es mayor que el de otros aGLP-1.
- En su posicionamiento, deben tenerse en cuenta **circunstancias individuales** (objetivos glucémicos, relevancia de la pérdida de peso inicial, riesgo de efectos adversos), el **coste** (muy superior al de otras clases farmacológicas), y la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo.
- El **Documento de Consenso del SESCAM** actualizado en enero de 2020, posiciona a los aGLP-1, como alternativa a la insulinización (o a su intensificación) o a la triple terapia con antidiabéticos orales, si estas alternativas son ineficaces, no se toleran o están contraindicadas, y existen problemas médicos asociados con la obesidad del paciente (en todo caso IMC>30 kg/m²).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 May;7(5):344-355. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30852132.
2. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwath C, Barry MJ, Forcica MA, et al. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* [Epub ahead of print 6 March 2018] doi: 10.7326/M17-0939
3. SESCAM. Documento de consenso del SESCAM sobre posicionamiento de antidiabéticos no insulínicos. Enero 2018. Actualizado enero 2020. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/documento_posicionamiento_adni_en_dm2_feb_2020.pdf
4. Ficha técnica de Ozempic®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT_117251002.html
5. EPAR de Ozempic®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Lingvay I, Catarig A-M, Frias JP et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, randomised controlled phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; (published online Sep 17) [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)
7. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Vergès B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes
8. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al (2019) Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 322(12):1155
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15.
10. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) A17-09 Assessment of the LEADER study on liraglutide - rapid report Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-09-assessment-of-the-leader-study-on-liraglutide-rapid-report.7790.html>
11. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) [A18-75] Semaglutide (type 2 diabetes mellitus) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-75-semaglutide-type-2-diabetes-mellitus-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10911.html>
12. FDA. Medical Review. Ozempic (semaglutide). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000TOC.cfm
13. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;38:841–51.
14. FDA. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (EMDAC). Background Document Victoza (liraglutida) June 20, 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/105560/download>
15. FDA. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (EMDAC). Briefing Document. Ozempic (semaglutide) October 18, 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/108291/download>
16. FDA. Labeling. Ozempic(semaglutide). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000TOC.cfm
17. United States Department of Justice. Novo Nordisk Agrees to Pay \$58 Million for Failure to Comply with FDA-Mandated Risk Program. Disponible en: <https://www.justice.gov/opa/pr/novo-nordisk-agrees-pay-58-million-failure-comply-fda-mandated-risk-program#:~:text=Pharmaceutical%20Manufacturer%20Novo%20Nordisk%20Inc,the%20Justice%20Department%20announced%20today>
18. European Medicines Agency. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). 30 January 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/ozempic-psusa-00010671-201905-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
19. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Ozempic®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 20/2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-semaglutida-Ozempic-DMT2.pdf?x21576>
20. NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Ago 2019; Last updated. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
21. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) Guías de práctica clínica sobre Diabetes Mellitus. Informe de respuesta breve: listado de referencias y valoración crítica. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/AETSA_2016_RB_GPC_sobre-Diabetes-Mellitus.pdf

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Garrigues Sebastia M, Gómez Lluch MT, Marco Tejón E, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Pérez Alpuente I, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Vila Torres E, Notario Dongil C. Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8939