

Primer agonista del receptor del GLP-1 ORAL



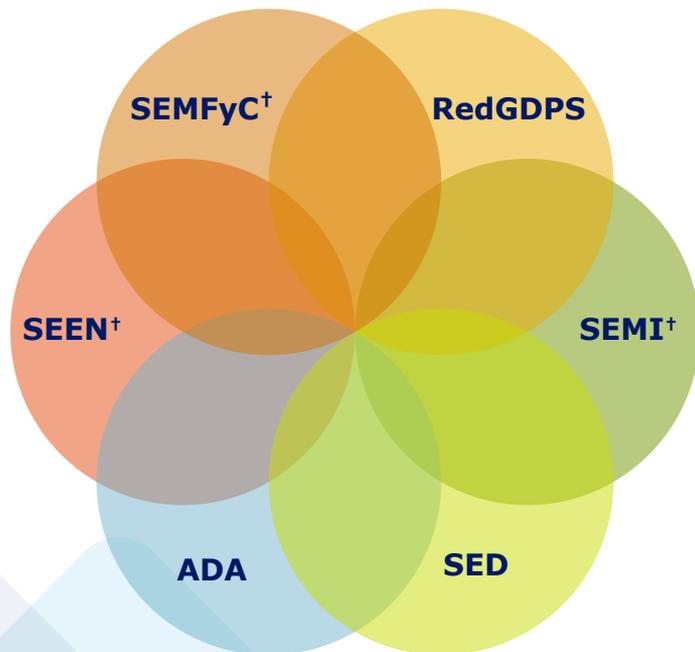
Dr. Juan José Tamarit García
Servicio de Medicina Interna

Valencia 19 de noviembre de 2021

Los agonistas del receptor del GLP-1 tienen efectos **multifactoriales** más allá del control de la glucemia

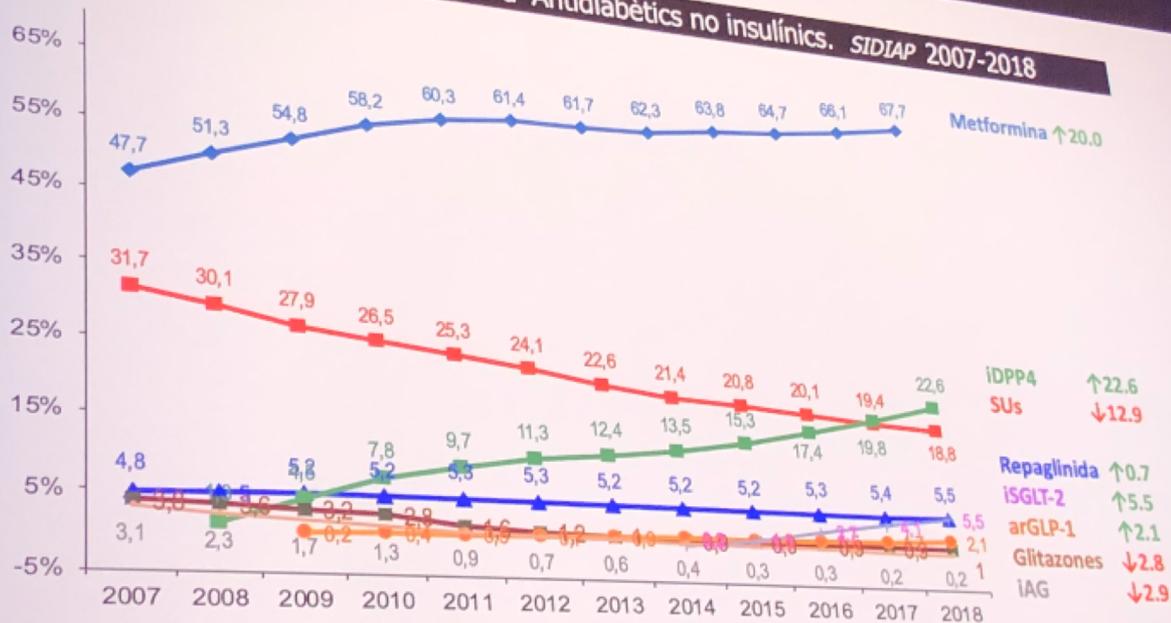


Por qué TODAS las guías recomiendan arGLP-1

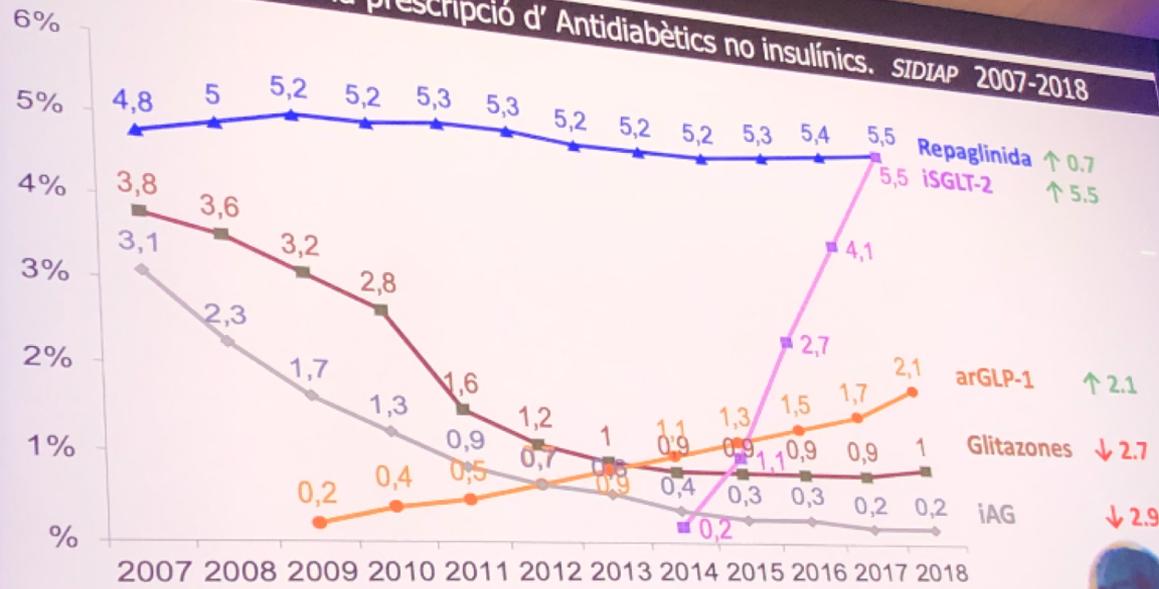


- ✓ Reducción HbA_{1c} más potente que la insulina
- ✓ Reducción de peso
- ✓ Bajo riesgo de hipoglucemia
- ✓ Util en Nefropatía grave
- ✓ **REDUCCIÓN MORTALIDAD (MACE).**

Tendències en la prescripció d' Antidiabètics no insulínics. SIDIAP 2007-2018



Tendències en la prescripció d' Antidiabètics no insulínics. SIDIAP 2007-2018



Repaglinida ↑ 0.7
 iSGLT-2 ↑ 5.5
 arGLP-1 ↑ 2.1
 Glitazones ↓ 2.7
 iAG ↓ 2.9





Semaglutida oral

Primer arGLP-1 oral

La formulación oral de semaglutida contiene el potenciador de la absorción SNAC



- ✓ Homología del 94 % con el GLP-1 humano¹
- ✓ $t_{1/2}$ de alrededor de 1 semana²⁻⁴

- ✓ Aumenta la biodisponibilidad tras la administración oral⁵

GLP-1, péptido similar al glucagón 1; SNAC, N-(8-(2-hidroxi)benzoil) amino) caprilato de sodio; $t_{1/2}$, 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. Connor et al. Poster 1195-P. ADA 77th Scientific Sessions. June 9-13, 2017; 5. Buckley ST, et al. *Sci Transl Med.* 2018;10(467).

Problemas de absorción de los fármacos orales basados en péptidos

01

Degradación en el estómago debido a:

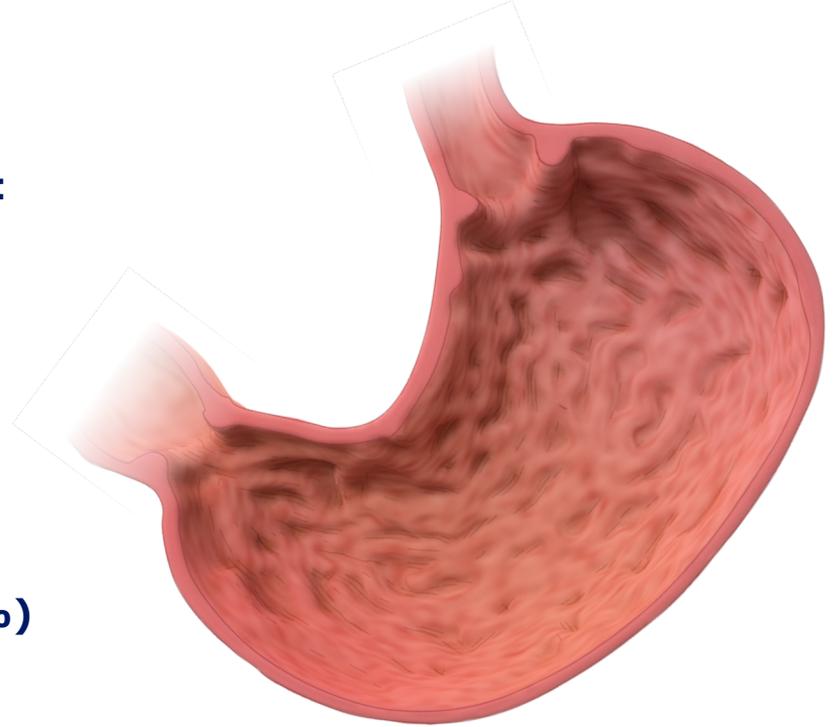
- pH bajo
- Enzimas proteolíticas

02

Permeabilidad limitada a través del epitelio digestivo

03

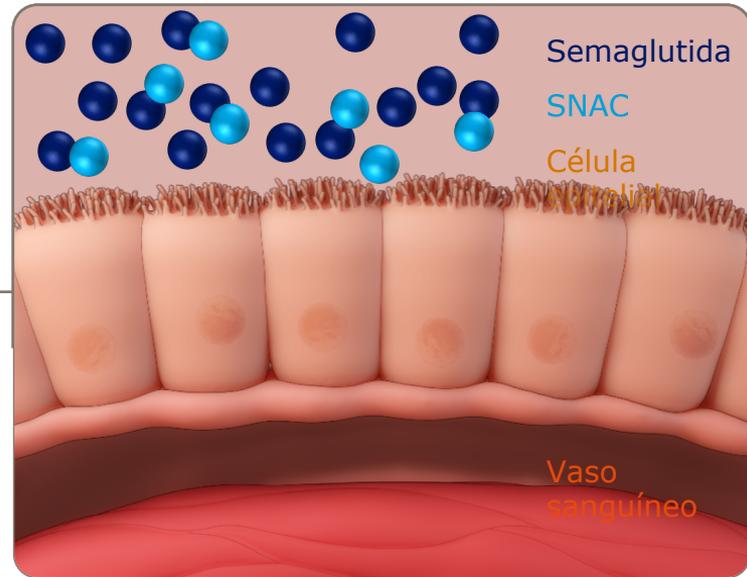
Biodisponibilidad oral baja (< 0,01 %) de los arGLP-1 administrados solos



Semaglutida oral se absorbe en el estómago



F Alrededor del **1 % de semaglutida** se absorbe, el resto se degrada en el tubo digestivo



Instrucciones de administración de semaglutida oral



1

Levántese en ayunas y **tómese el comprimido de semaglutida** con medio vaso de agua (unos 120 ml).



2

Espere al menos 30 minutos antes de comer, beber o tomar cualquier otra medicación oral.



3

Tome 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



Aumento del volumen de agua[†]



Disminución del tiempo de ayuno tras la administración^{††}

Pauta posológica de semaglutida oral

Una vez al día al menos 30 minutos antes de comer, beber o tomar otra medicación oral¹

INICIO

3 mg^a
1 mes

MANTENIMIENTO

7 mg
Al menos 1 mes

14 mg
Dependiendo del control de la glucemia

No es necesario un ajuste de dosis en:

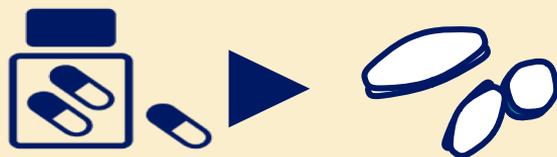
- Pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave^b
- Pacientes con disfunción hepática^c
- Pacientes de edad avanzada (> 75 años)^d
- Gastritis crónica o enf. reflujo gastroesofágico

a. La dosis inicial de 3 mg no es una dosis de mantenimiento. Se ha concebido para ayudar a los pacientes a ajustar el tratamiento. b. La experiencia de uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. semaglutida no se recomienda en pacientes con nefropatía terminal. c. La experiencia de uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Hay que tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida. d. La experiencia terapéutica en pacientes de ≥ 75 años de edad es limitada.

1. EMA. Oral semaglutide. European Public Assessment Report (ETAR). En: EMA/95374/2020, editor. 2020.

Interacciones farmacológicas

Efectos de los fármacos administrados conjuntamente sobre semaglutida



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

La administración conjunta de semaglutida oral con cinco comprimidos de placebo oral hizo descender el $AUC_{0-24\text{ h}}$ (34 %) y la $C_{\text{máx}}$ (32 %) de semaglutida.

No se observó ningún cambio clínicamente relevante en la AUC o la $C_{\text{máx}}$ de semaglutida cuando se administró con **omeprazol**.

Interacciones farmacológicas

Efectos de semaglutida sobre los fármacos coadministrados



Metformina, Furosemida, Digoxina, Lisinopril o anticonceptivos orales:
NO se evidencian cambios en AUC o la $C_{m\acute{a}x}$

Interacciones farmacológicas

Efectos de semaglutida sobre los fármacos coadministrados



Fármaco	AUC*	C _{máx}	Alt. Clínica	Recomendación
Levotiroxina	+ 33%	=	NO	Monitorizar TSH
Warfarina	=	=	NO	Monitorizar INR
Rosuvastatina	+ 44%		NO	-

*Esto puede deberse al conocido efecto de retardo del vaciado gástrico de los arGLP-1

Otros efectos con semaglutida oral

- Aumento de frecuencia cardiaca: 0-4 latidos/minuto.
- Reducción triglicéridos (19%) y Apo B (25-30%).
- Reducción presión arterial en 2-7 mmHg.
- Reducción de la inflamación en la placa ateromatosa aórtica.

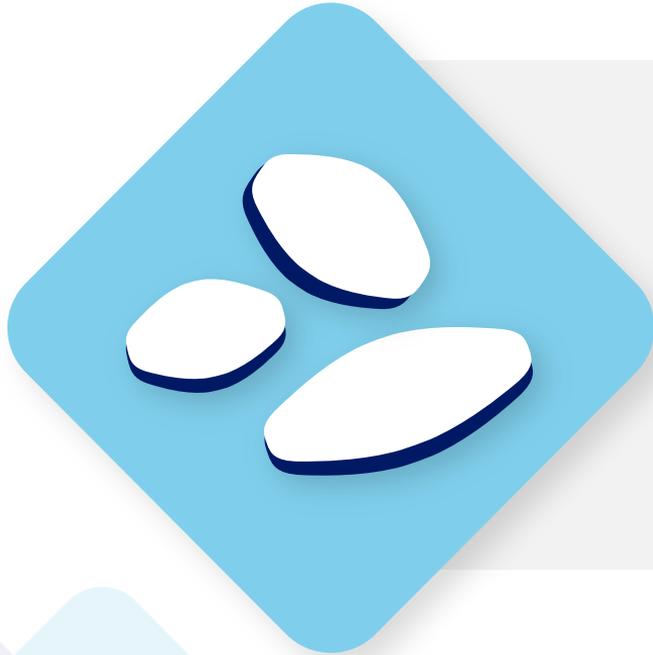
Efectos 2º con semaglutida oral

- **FRECUENTES:** Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, gastritis, fatiga estreñimiento, flatulencia, retinopatía diabética, pérdida de apetito,, aumento lipasa y amilasa.
- **POCO FRECUENTES:** Colelitiasis, erupciones, aumento frecuencia cardíaca
- **RAROS:** Pancreatitis aguda.

NO UTILIZAR EN DIABETES TIPO 1, EMBARAZO O LACTANCIA

Semaglutida oral

- En combinación con **metformina** y/o **iSGLT2** y/o **pioglitazona**, las dosis pueden mantener **sin cambios**.
- En combinación con una **sulfonilurea** y/o con **insulina**, se debe considerar una **disminución de la dosis** de la sulfonilurea o de la insulina.
- No es necesario el autocontrol glucémico para ajustar la dosis.



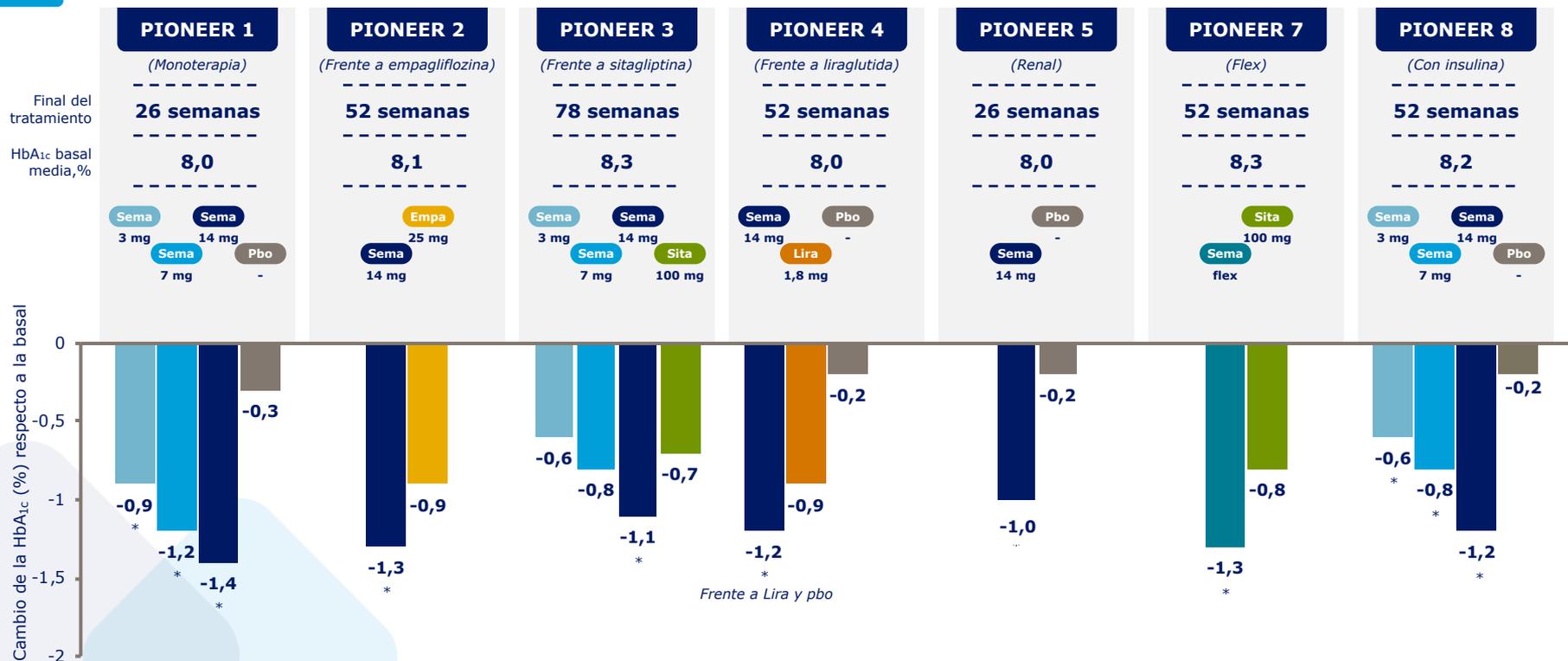
El programa **PIONEER**

Peptide **InnOvation** for **Early**
diab**E**tes **tReatment**

Características basales de las poblaciones de los estudios

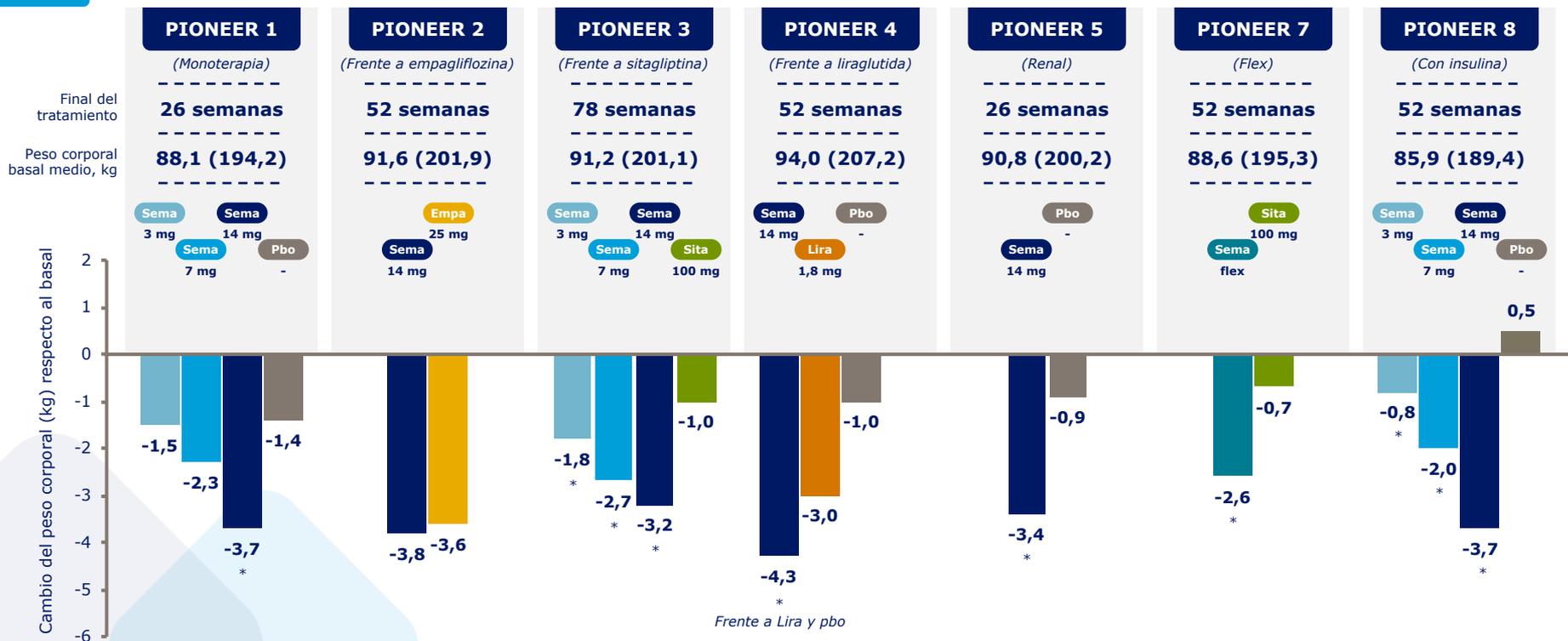
		Número de pacientes/ duración del estudio	Edad	Duración de la diabetes	IMC	HbA _{1c}
PIONEER 1	(Monoterapia)	703/26 semanas	55 años	3,5 años	31,8 kg/m ²	8,0 %
PIONEER 2	(Frente a empagliflozina)	822/52 semanas	58 años	7,4 años	32,8 kg/m ²	8,1 %
PIONEER 3	(Frente a sitagliptina)	1864/52 semanas	58 años	8,6 años	32,5 kg/m ²	8,3 %
PIONEER 4	(Frente a placebo y liraglutida)	711/52 semanas	56 años	7,6 años	33,0 kg/m ²	8,0 %
PIONEER 5	(Insuficiencia renal moderada)	324/26 semanas	70 años	14,0 años	32,4 kg/m ²	8,0 %
PIONEER 7	(Frente a sitagliptina)	504/26 semanas	57 años	8,8 años	31,5 kg/m ²	8,3 %
PIONEER 8	(Trat. añadido a insulina)	731/52 semanas	61 años	15,0 años	31,0 kg/m ²	8,2 %

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

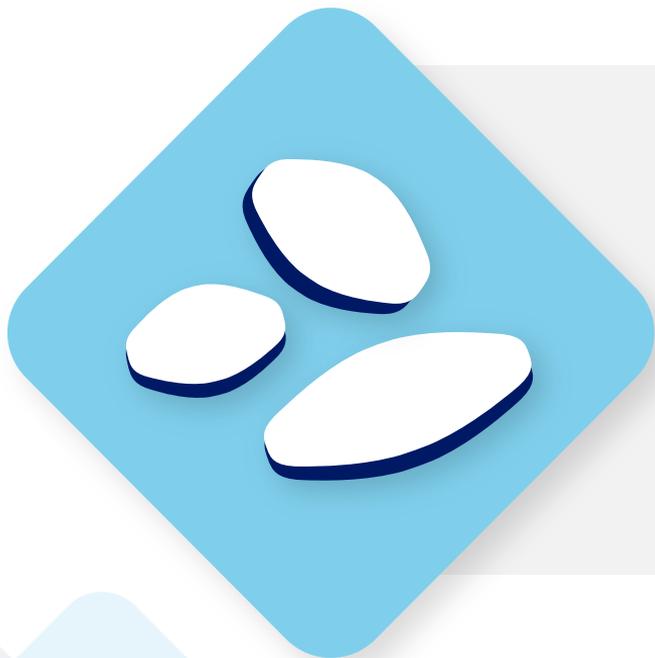


*p < 0,05 a favor de semaglutida oral comparada con placebo o el comparador activo. Criterio de valoración principal en PIONEER 7: sujetos que lograban una HbA_{1c} < 7,0 %. Empa, empaglifozina; flex, flexible; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; Lira, liraglutida; Pbo, placebo; PIONEER, *Peptide innovation for early diabetes treatment*; Sema, semaglutida; Sita, sitagliptina. 1. Aroda VR, et al. *Diabetes Care*. 2019;42:1724-32; 2. Rodbard HW, et al. *Diabetes Care*. 2019;42:2272-2281; 3. Rosenstock J, et al. *JAMA*. 2019;321:1466-80; 4. Pratley R, et al. *Lancet*. 2019;394:39-50; 5. Mosenzon O, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:515-27; 6. Pieber TR, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:528-39; 7. Zinman B, et al. *Diabetes Care*. 2019;42:2262-2271.

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



*p < 0,05 a favor de semaglutida oral comparada con placebo o el comparador activo. Empa, empagliflozina; flex, flexible; Lira, liraglutida; Pbo, placebo; PIONEER, Peptide innovation for early diabetes treatment; Sema, semaglutida; Sita, sitagliptina. 1. Aroda VR, et al. *Diabetes Care*. 2019;42:1724-32; 2. Rodbard HW, et al. *Diabetes Care*. 2019;42:2272-2281; 3. Rosenstock J, et al. *JAMA*. 2019;321:1466-80; 4. Pratley R, et al. *Lancet*. 2019;394:39-50; 5. Mosenzon O, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:515-27; 6. Pieber TR, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:528-39; 7. Zinman B, et al. *Diabetes Care*. 2019;42:2262-2271.



PIONEER 6

Ensayo de resultados cardiovasculares (CVOT) para investigar la seguridad cardiovascular de semaglutida oral en pacientes con DM2

CVOT, *Cardiovascular Outcomes Trial* ensayo de resultados cardiovasculares; PIONEER, innovación peptídica para el tratamiento precoz de la diabetes; DM2, diabetes mellitus tipo 2.

PIONEER 6: Objetivo y criterios de valoración

Objetivo del ensayo

Confirmar que el tratamiento con semaglutida oral no genera un **aumento inaceptable del riesgo cardiovascular** en comparación con placebo, ambos en la asistencia habitual, en sujetos con diabetes tipo 2 y riesgo alto de sufrir episodios cardiovasculares.

Criterio de valoración principal

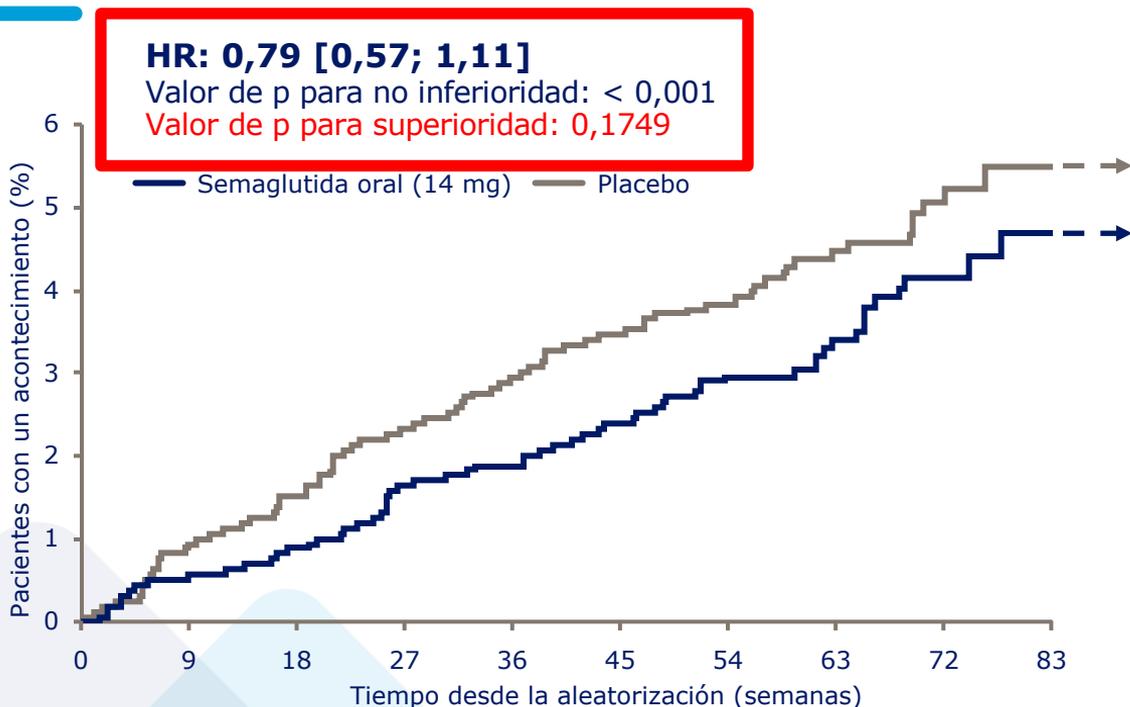
- Tiempo hasta el primer MACE:
 - Muerte CV
 - IMA no mortal
 - Ictus no mortal

Criterios de valoración secundarios clave

- Tiempo hasta la muerte por cualquier causa
- Tiempo hasta el criterio de valoración de MACE ampliado

Criterio de valoración principal del ensayo PIONEER 6: Tiempo hasta el primer MACE

SEMAGLUTIDA ORAL NO FUE INFERIOR AL PLACEBO



76 episodios

Tasa: 3,7 episodios
por 100 pacientes-año

61 episodios

Tasa: 2,9 episodios
por 100 pacientes-año



**Reducción del
21 % del riesgo
de MACE**

confirma la seguridad
cardiovascular y la no
inferioridad de semaglutida
oral respecto al placebo

Todos los episodios confirmados por el CAA. Gráfica de estimación de la incidencia acumulada de la primera muerte por causa CV o el primer IM no mortal o ictus no mortal confirmados por el CAA utilizando los datos «durante el ensayo» de los sujetos del conjunto de análisis completo. Se analizó el tiempo desde la aleatorización hasta la primera muerte por causa CV, el primer IM no mortal y el primer ictus no mortal confirmados por el CAA con un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo categórico y estratificado en función de las pruebas de enfermedad CV en la selección. Se censuró a los sujetos al final de su período de observación en el ensayo. CV, cardiovascular; CAA, comité de adjudicación de acontecimientos (externo); HR, razón de riesgos instantáneos; IM, infarto de miocardio; MACE, evento adverso cardiovascular significativo; PIONEER, innovación peptídica para el tratamiento precoz de la diabetes. 1. Husain M, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:841-51.

Resumen: semaglutida oral en PIONEER 1-8



HbA_{1c}

Semaglutida oral

Superior a:

- Empagliflozina
- Sitagliptina

No inferior a:

- Liraglutida



Peso

Semaglutida oral

Superior a:

- Sitagliptina
- Liraglutida

Sin diferencias frente a:

- Empagliflozina



Seguridad cardiovascular

- ✓ En PIONEER 6, semaglutida oral **NO** alcanzó la **significación estadística para MACE**
- ✓ Mostró una reducción no significativa del 21 % de los MACE en comparación con placebo, lo que confirma la seguridad cardiovascular.
- ✓ Se observó una reducción significativa del 51 % del riesgo de muerte cardiovascular y una reducción significativa del 49 % de la mortalidad global



Final del ensayo

- ✓ Semaglutida oral mostró una reducción de HbA_{1c} significativamente mayor y reducciones de peso en comparación con sitagliptina, empagliflozina y liraglutida.



Seguridad global

- ✓ Semaglutida oral se toleró bien, con un perfil de seguridad coherente con el grupo de arGLP-1.
- ✓ El episodio adverso más frecuente fueron las náuseas leves o moderadas.



Eficacia

- ✓ Se estableció cuando se administró al principio del tratamiento y al final de él, y con independencia de la insuficiencia renal o hepática.

SOUL: Diseño del ensayo

ENSAYO DE RESULTADOS CARDIOVASCULARES CON SEMAGLUTIDA EN PACIENTES CON DM2

Población de pacientes

- DM2
- ≥ 50 años
- ECV y/o ERC establecida
- HbA_{1c} 6,5–10 %

9.642 pacientes

Semaglutida oral 14 mg 1 v/d +TH

Placebo + Tratamiento habitual (TH)

Aleatorización
(1:1)

Duración: hasta 5 años (1225 episodios)

Final del
tratamiento

Información del ensayo

- PVPP 17-Jun-2019.
- Período de reclutamiento, 20 meses.
- Doble ciego.
- Estudio de superioridad.

Objetivo del ensayo

Demostrar que semaglutida oral reduce el riesgo de episodio adverso cardiovascular significativo (MACE) en comparación con placebo.

Criterios de valoración

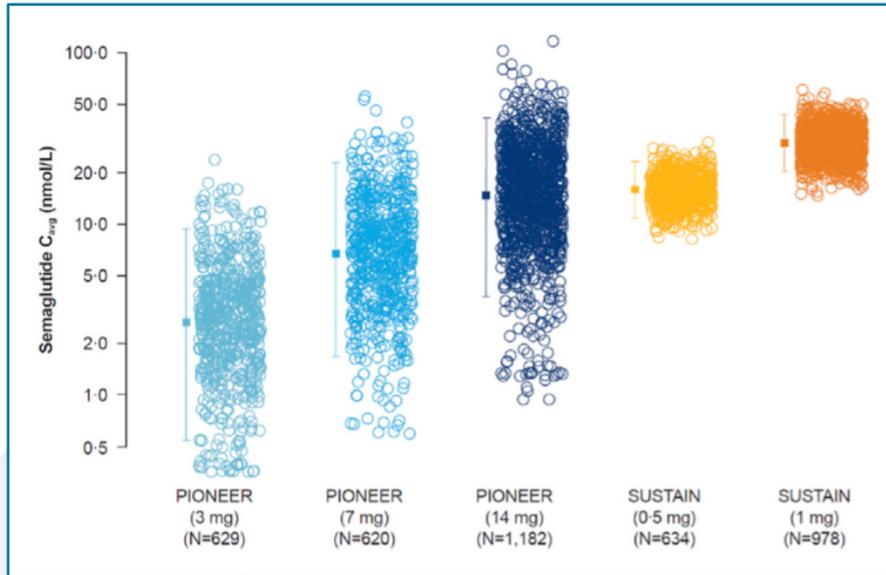
Principal

- Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o Ictus no mortal (MACE).

Secundarios confirmatorios

- Criterio de valoración combinado de ERC formado por muerte cardiovascular, muerte renal, comienzo de una reducción persistente ≥ 50 % de la FGe, comienzo de FGe < 15 ml/min/1,73 m² persistente o inicio de tratamiento de sustitución renal.
- Muerte cardiovascular.
- Variable compuesta de arteria periférica que consiste en hospitalización por isquemia aguda o crónica de la extremidad (AAEI).

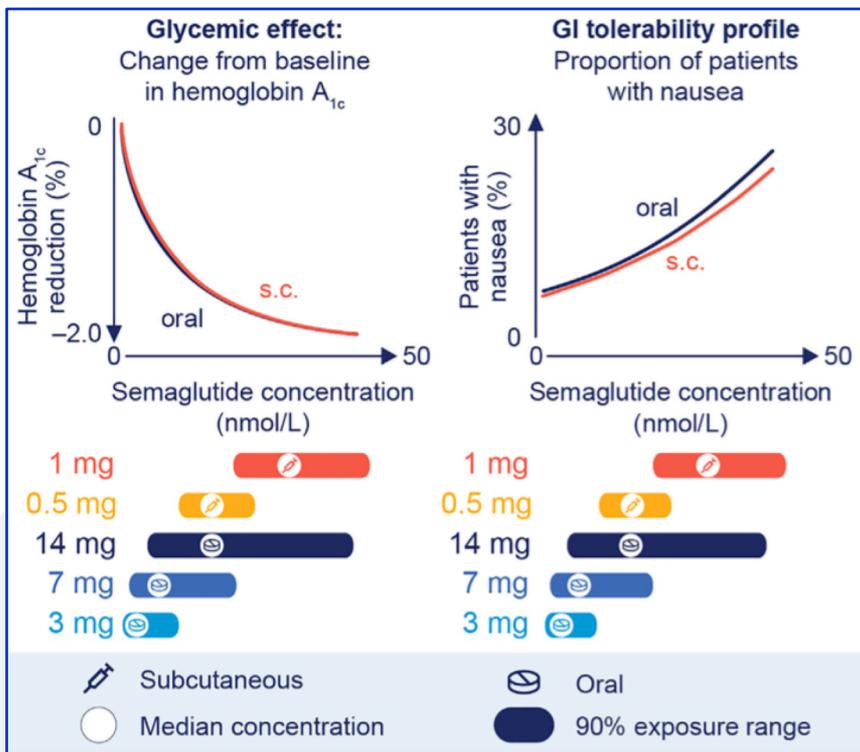
La exposición a semaglutida es proporcional a la dosis en los ensayos PIONEER y SUSTAIN



Menor variabilidad para semaglutide s.c versus semaglutida oral

Exposición media geométrica de semaglutida oral 14 mg fue similar a la de 0,5 mg s.c.

Los niveles circulantes de semaglutida determinan la eficacia de las formulaciones orales y subcutáneas.



Los niveles circulantes de semaglutida se superponen con la administración oral versus subcutánea

La farmacocinética de semaglutida predice reducciones en HbA_{1c} y peso corporal

La vía de administración de semaglutida no influye en los resultados farmacodinámicos

El peso corporal influye en los niveles circulantes de semaglutida en personas con diabetes

Ideas clave

- O cambiamos algo en el tratamiento de la DM2 o los resultados NO cambiaran
- La reducción del peso modifica el curso de la DM 2
- Y los arGLP1 son (por el momento) la familia con mayor potencial
- No tiene sentido que se requiera de un IMC > 30, para financiarlos
- Semaglutida oral (Rybelsus®) es sin duda una innovación biotecnológica

