

Dr. Oscar Moreno-Pérez<sup>(1,2)</sup>, Dra. Inés Modrego-Pardo<sup>(3)</sup>, Dra. Rebeca Reyes-García<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

<sup>(2)</sup> Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández.

<sup>(3)</sup> Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante.

<sup>(4)</sup> Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable "CIBERFES", Instituto de Salud Carlos III.



# Experiencia en vida real con un agonista del receptor de GLP-1: semaglutida oral

**L**a diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se espera que en Europa el número de adultos con DT2 alcance los 67 millones en 2030 y los 69 millones en 2045. En España, cada año aparecen alrededor de 386.000 nuevos casos de DT2 en la población adulta.

A medida que aumenta la prevalencia de la DT2, también lo hace la incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) y enfermedad renal crónica (ERC), de modo que incluso en el ámbito de la atención primaria la mayoría de las personas que viven con diabetes tipo 2 (PCDT2) tienen un riesgo alto/muy alto de eventos cardiovasculares (CV) mortales. En consecuencia, existe una necesidad crítica de tratamientos eficaces que proporcionen un mejor control glucémico, produzcan una pérdida de peso relevante y ejerzan beneficios favorables sobre los resultados cardiovasculares y renales, reduciendo al mismo tiempo el riesgo de complicaciones graves.

## SEAGLUTIDA ORAL

En la búsqueda de tratamientos que aborden la enfermedad de manera global y holística se ha desarrollado notablemente la familia terapéutica de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1). Estos medicamentos son análogos del péptido incretina GLP-1, una hormona natural producida en el intestino delgado en respuesta a la ingesta de alimentos cuyo mecanismo de acción principal es la liberación de insulina del páncreas dependiente de glucosa, reducir la producción de glucosa por parte del hígado y ralentizar el vaciado gástrico, entre otros, con el objetivo de mejorar el control glucémico y favorecer la saciedad. Se ha demostrado que estos arGLP-1 mejoran el control glucémico con un riesgo muy bajo de hipoglucemia, reducen el peso corporal de forma importante, y algunos de ellos aportan beneficios en enfermedades cardiovasculares (ECV) y renales. Todo esto justifica que las principales guías de práctica clínica basadas en la evidencia, defiendan que en las PCDT2 y con alto riesgo de ECV o ECV ateroesclerótica establecida, se inicie como tratamiento de primera línea un arGLP-1 con

beneficio CV demostrado, independientemente de los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) o de otros tratamientos antihiper glucémicos concomitantes. Del mismo modo, existe un fuerte apoyo para el uso complementario de arGLP-1 en PCDT2 y ERC.

**En la actualidad, se considera que la semaglutida es el arGLP-1 más eficaz, dados sus potentes efectos sobre la reducción de la glucosa y la pérdida de peso.** Una característica de esta familia es que, clásicamente, su administración debía ser parenteral o inyectable, aunque de forma relativamente reciente, disponemos de una importante innovación, como es el desarrollo de semaglutida en formulación oral, en forma de píldora, siendo la primera de su clase, lo que podría ser una opción muy interesante en circunstancias en las que las formulaciones inyectables tradicionales no se encuentren disponibles, en países o regiones donde la accesibilidad suponga un reto y cuando no pueda asegurarse la conservación adecuada del medicamento, más allá de la propia preferencia de la persona que convive con diabetes mellitus. En la actualidad, vivimos una situación de desabastecimiento de tratamientos inyectables y por tanto desde noviembre de 2022 semaglutida oral se ha convertido en una alternativa que ha evitado la suspensión de estas terapias en miles de personas en nuestro país.

## EVIDENCIA EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son el patrón de referencia para evaluar la seguridad y eficacia de nuevos agentes terapéuticos, los estrictos criterios para incluir a las PCDT2 en estos estudios, que suelen dejar fuera a personas de edad avanzada o con muchas complicaciones asociadas, se traducen a menudo en una baja capacidad de

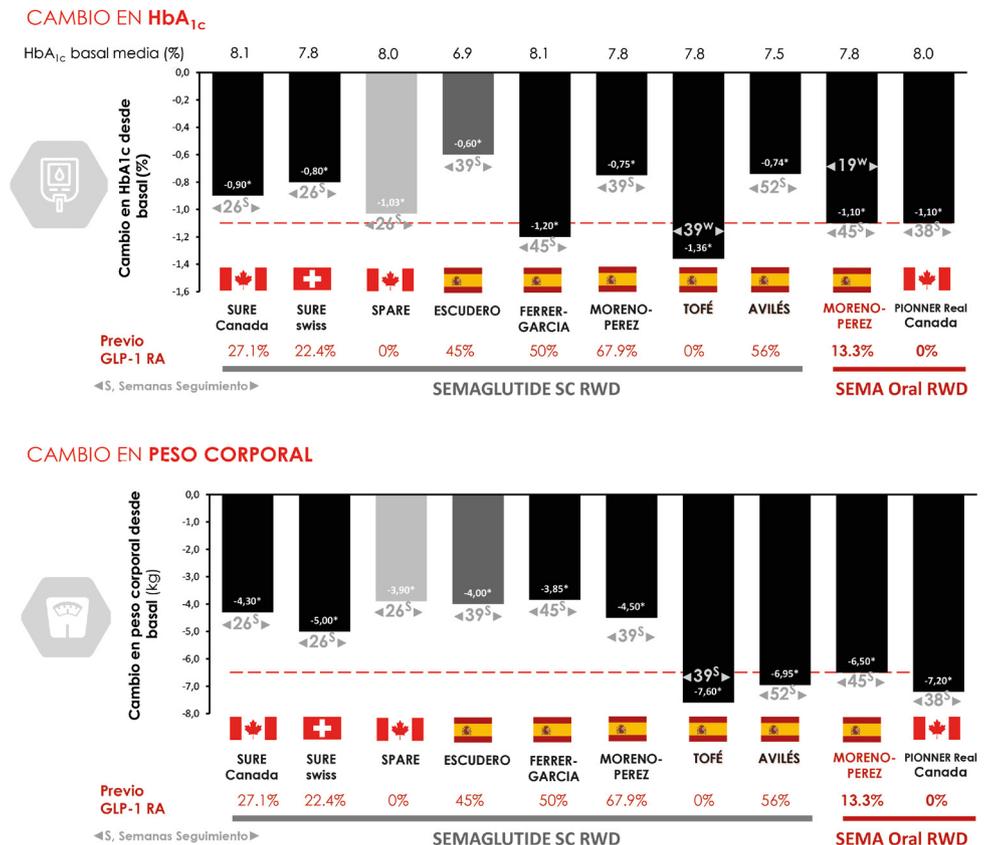
extrapolar los resultados obtenidos en estos ensayos a otras PCDT2 atendidas en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, y al igual que para cualquier terapia, son imprescindibles los estudios sobre el uso de semaglutida oral en el mundo real para aportar pruebas de la efectividad y seguridad de este tratamiento en la práctica clínica. Los **estudios en práctica clínica habitual** con semaglutida oral se basaban fundamentalmente en bases de datos poblacionales, no diseñadas para la investigación, con seguimientos cortos, carencia importante de datos relevantes o en estudios con un número de PCDT2 estudiadas muy reducido. Dado que la evidencia disponible en vida real con semaglutida oral era escasa y de calidad limitada un grupo español de investigadores, en representación del Área de diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, llevamos a cabo un estudio denominado *"ENDOCri-nology Oral Sema Real-World Data (ENDO2S-RWD)"* con el objetivo de explorar la eficacia en vida real (efectividad) y seguridad de la semaglutida oral en PCDT2 no seleccionadas en un entorno clínico real a nivel nacional. A continuación pasaremos a exponer de forma somera las características de este estudio de gran relevancia clínica, dado que representa la mayor población con semaglutida oral evaluada a nivel mundial, y porque permite una aproximación a los factores asociados al mantenimiento de la terapia a medio plazo y a identificar a aquellos grupos de PCDT2 que se van a beneficiar en mayor medida de la instauración de este tratamiento.

El estudio ENDO2S-RWD es un estudio retrospectivo observacional multicéntrico en vida real con más de mil PCDT2 que iniciaron el tratamiento con semaglutida oral entre noviembre de 2021 y noviembre de 2022 en 12 departamentos del Sistema Nacional de Salud español. **El estudio demostró que el uso de**

**EN LA ACTUALIDAD, SE CONSIDERA QUE LA SEMAGLUTIDA ES EL ARGLP-1  
MÁS EFICAZ, DADOS SUS POTENTES EFECTOS SOBRE LA REDUCCIÓN  
DE LA GLUCOSA Y LA PÉRDIDA DE PESO**

SEMAGLUTIDA ORAL  
ES UNA OPCIÓN  
TERAPÉUTICA MUY  
EFECTIVA Y SEGURA  
PARA EL MANEJO  
DE LAS PCDT2  
EN LA PRÁCTICA  
CLÍNICA DIARIA,  
SIENDO UNA OPCIÓN  
TERAPÉUTICA  
ALTERNATIVA DADA  
LA ESCASEZ  
DE ARGLP-1  
DE ADMINISTRACIÓN  
SUBCUTÁNEA

FIGURA 1. Comparativa de resultados clínicos en práctica clínica habitual con semaglutide subcutáneo o de administración oral.



\*p<0.05. Los datos corresponden a los 6-12 meses posteriores al inicio. AR GLP-1, agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón; ADO, medicación antidiabética oral; RWD; datos vida real.

SURE Canada, Diabetes Canada/CSEM Professional Conference, October 28-30, 2020, Virtual event. Poster 64; SURE Switzerland, G. Rudofsky et al. Presented (online) at the Swiss conference Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie on November 13th, Poster 86; SPARE, Brown et al. Diabetes Obes Metab 2020;doi: 10.1111/dom.14117; Ferrer-Garcia et al. 80th Virtual Scientific Sessions of the ADA, 12-16 June 2020. Poster 947-P; Moreno-Perez O. Congreso SEEN, October 2020; Tofé S, et al. Endocrine and Metabolic Science, 2021, 100082; Avilés et al. Clin Kidney J. 2022 Apr 11;15(8):1593-1600; Moreno-Perez O. et al. Diabetes Obes Metab. 2024;1-5. doi:10.1111/dom.15443. Jain AB, et al. Diabetes Obes Metab. 2024 Mar 11. doi:10.1111/dom.15493.

semaglutida oral fue eficaz y seguro. En general, el objetivo final combinado de pérdida de peso  $\geq 5\%$  más reducción de HbA<sub>1c</sub>  $\geq 1\%$  se alcanzó en más de un tercio de los pacientes a medio plazo, y en torno al 50% de los pacientes con peor control metabólico o mayor índice de masa corporal (IMC). Asimismo, la pérdida de peso fue  $>10\%$  en un tercio de los casos, y más de 2 de cada 3 pacientes alcanzaron una HbA<sub>1c</sub>  $<7\%$ . Es importante resaltar que un tercio de las PCDT2 no estaban con las dosis de 14 mg, la de mayor potencia disponible con semaglutida oral. La tasa de acontecimientos adversos graves fue muy baja y sólo fue notificada por el 0,2% de los pacientes, con un perfil de seguridad superponible a la familia de los arGLP-1. Los efectos secundarios más comunes estuvieron relacionados con la

tolerancia gastrointestinal, y la interrupción del tratamiento se debió principalmente a la falta de continuidad en la atención médica y a la intolerancia gastrointestinal.

En cuanto a los factores asociados de respuesta y de continuidad del uso del medicamento, tras ajustar por factores de confusión, una mayor HbA<sub>1c</sub> (peor control metabólico) e IMC (mayor grado de obesidad), fueron predictores de una mayor respuesta, mientras que el uso previo de arGLP-1 a la hora de instaurar semaglutida oral redujo la efectividad. Por último, un mayor peso y la prescripción inicial del fármaco por un endocrinólogo se asociaron con el mantenimiento del tratamiento con semaglutida oral a lo largo del tiempo. Si buscamos explicaciones, se podría especular que una obesi- ➤

» **dad más grave podría justificar una mayor adherencia y una mayor aceptación inicial de los efectos gastrointestinales, mientras que el papel de la prescripción endocrinológica como factor protector a medio plazo, podría deberse a la familiaridad de los posibles efectos secundarios conocidos en este grupo terapéutico, brindando una orientación detallada a los pacientes sobre cómo manejarlos y establecer estrategias para minimizarlos y asegurar la adherencia terapéutica. En este sentido, la comunicación médico-persona con diabetes resulta primordial para cumplir los objetivos terapéuticos, establecer expectativas realistas y optimizar los resultados en el tratamiento de esta enfermedad crónica.** Una mayor continuidad asistencial y comunicación directa con atención primaria desde endocrinología podrían ser también factores claves de estos hallazgos.

Aunque conlleva algunas limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo, los resultados del estudio ENDO2S-RWD son comparables y consistentes con investigaciones previas que han evaluado la efectividad y seguridad de la semaglutida oral en PCDT2 como son los estudios IGNITE y estudio PIONEER REAL CANADA, que demostraron resultados similares en términos de reducción de HbA1c y pérdida de peso con el uso de semaglutida oral en entornos de vida real. Además, refrenda los resultados obtenidos en los ensayos clínicos del Programa PIONEER,

programa de desarrollo clínico de semaglutida oral.

Si bien la homogeneidad de los resultados con semaglutida oral refrendan la efectividad y seguridad de este fármaco en poblaciones no seleccionadas, desde un punto de vista práctica buscando una traslación o traducción clínica de los resultados, es muy pertinente la comparación de estos resultados con los obtenidos en vida real con la misma molécula, pero en su formulación subcutánea. Asumiendo las limitaciones inherentes a las diferencias en las poblaciones a estudio, de forma resumida podemos afirmar que el porcentaje de pacientes con HbA1c <7% o pérdida de peso ≥10% con semaglutida oral es similar al de otros estudios con datos del mundo real con semaglutida subcutánea, como el estudio de Marzullo et al., el ensayo SPARE y el análisis agrupado post-hoc de SURE. El perfil de seguridad de ENDO2S-RWD también coincidió, con unas tasas de interrupción con semaglutida oral similares a las de los estudios retrospectivos con semaglutida subcutánea y superiores a los estudios prospectivos agrupados SURE (Figura 1).

## RESUMEN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En resumen, todos estos hallazgos respaldan la idea de que la **semaglutida oral es una opción terapéutica muy efectiva y segura para el manejo de las PCDT2 en la práctica clínica diaria, siendo una opción terapéutica alternativa dada la**

**escasez de arGLP-1 de administración subcutánea.** El estudio ENDO2S-RWD, como mayor estudio multicéntrico publicado, aporta solidez a la evidencia disponible en vida real del uso de semaglutida oral en más de un millar de PCDT2 no seleccionadas, con un tercio de los pacientes con pérdidas de peso >10 % y aproximadamente dos tercios alcanzaron una HbA1c <7 %. Los resultados de ENDO2S-RWD pueden ser útiles para apoyar la toma de decisiones clínicas y sitúa a los arGLP-1 como piezas clave en el tablero de juego del abordaje holístico de las personas que conviven con DT2, enfermedad crónica basada en la adiposidad y síndrome cardio-reno-metabólico. Además, ENDO2S-RWD dibuja dos elementos clave para maximizar la adherencia y por tanto los beneficios derivados del empleo de semaglutida oral (metabólicos, ponderales, cardiovasculares y renales), así como garantizar el éxito terapéutico:

1. la relevancia del abordaje centrado en la persona, poniendo el foco tanto en la información detallada de beneficios y efectos secundarios potenciales, junto con estrategias preventivas específicas, como en el consenso de los distintos objetivos de tratamiento.

2. la importancia crucial de la continuidad asistencial y de la interrelación entre las distintas especialidades que participan en la atención de las personas con diabetes, incluida Medicina familiar y comunitaria. **D**

## REFERENCIAS

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F. et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep.* 2020 Feb 17;10(1):2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7.
- Moreno-Pérez O, Reyes-García R, Modrego-Pardo I, et al. Real-world effectiveness and safety of oral semaglutide in people living with type 2 diabetes: Anationwide multicentre retrospective observational study (ENDO2S-RWD). *Diabetes Obes Metab.* 2024;105. doi:10.1111/dom.1543
- Rodbard HW, Dougherty T, Taddei-Allen P. Efficacy of oral semaglutide: overview of the PIONEER clinical trial program and implications for managed care. *Am J Manag Care.* 2020;26(16 Suppl):S335-S343. doi:10.37765/ajmc.2020.88554
- Aroda VR, Faurby M, Lophaven S, Noone J, Wolden ML, Lingvay I. Insights into the early use of oral semaglutide in routine clinical practice: The IGNITE study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(9):2177-2182. doi:10.1111/dom.14453
- Jain AB, Reichert SM, Amadid H, Braae UC, Bradley RM, Kim JW, Soo V, Yale JF. Use of once-daily oral semaglutide and associated clinical outcomes among adults with type 2 diabetes in routine clinical practice in Canada: A multicentre, prospective real-world study (PIONEER REAL Canada). *Diabetes Obes Metab.* 2024 Mar 11. doi: 10.1111/dom.15493.
- Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH, Navarria A, Drucker DJ. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Rep Med.* 2021;2(9):100387. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100387
- Marzullo P, Daffara T, Mele C, et al. Real-world evaluation of weekly subcutaneous treatment with semaglutide in a cohort of Italian diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(8):1587-1598. doi:10.1007/s40618-022-01799-2
- Brown RE, Bech PG, Aronson R. Semaglutide once weekly in people with type 2 diabetes: Real-world analysis of the Canadian LMC diabetes registry (SPARE study). *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2013-2020. doi:10.1111/dom.14117
- Yale JF, Bodholdt U, Catarig AM, et al. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of data from four SURE studies by baseline characteristic subgroups. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022;10(2):e002619. doi:10.1136/bmjdr-2021-002619