

SEMAGLUTIDE: PRIMO ANALOGO ORALE GLP-1

Coordinatore
 Vincenzo Toscano
Editors
 Marco Caputo & Renato Cozzi

Al congresso dell'American Diabetes Association 2019 che si è tenuto a San Francisco, in California, sono stati presentati gli studi PIONEER 2 e 4 su semaglutide, primo analogo del GLP-1 a somministrazione orale.

PIONEER 2 (1)

Studio di fase III multicentrico, **randomizzato**, in aperto, della durata di **52 settimane**, a gruppi paralleli. Sono stati arruolati **822 pazienti** con diabete di tipo 2 (DM2), non adeguatamente controllato con metformina. Sono state valutate efficacia e sicurezza di **semaglutide orale 14 mg vs empagliflozin 25 mg**.

End-point primario: variazione di HbA1c dal basale alla settimana 26.

End-point secondario: calo ponderale alle settimane 26 e 52, variazione di HbA1c alla settimana 52.

Risultati:

- semaglutide ha dimostrato una riduzione significativa di **HbA1c** rispetto a empagliflozin, sia a 26 settimane (-1.3% vs -0.9%, $p < 0.0001$) che a 52 settimane (-1.3% vs -0.8%, $p < 0.0001$);
- la riduzione del **peso** corporeo è risultata simile con entrambi i farmaci (-3.8 kg per semaglutide a 26 e 52 settimane, -3.7 kg e -3.6 kg per empagliflozin);
- l'evento avverso più comune con semaglutide era **nausea** (20% dei soggetti trattati), che migliorava nel corso del *follow-up*.

PIONEER 4 (2, 3)

Studio di fase III multinazionale, randomizzato, in **doppio cieco**, controllato con attivo e *placebo*, della durata di **52 settimane**, che ha coinvolto **711 pazienti** con DM2 non adeguatamente controllato con metformina, con o senza un SGLT-2 inibitore, **randomizzati a semaglutide orale 14 mg vs liraglutide 1.8 mg o placebo**.

End-point primario: variazione di HbA1c alla settimana 26.

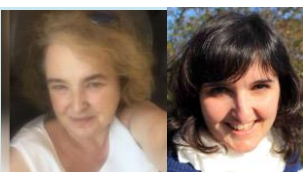
End-point secondari: HbA1c e peso corporeo alla settimana 52.

Risultati:

- a 26 settimane semaglutide ha dimostrato una riduzione di **HbA1c** non inferiore a liraglutide (-1.2% vs -1.1%) e superiore al *placebo* (-1.2% vs -0.2%);
- a 52 settimane la riduzione di HbA1c con semaglutide orale è risultata significativamente superiore sia a liraglutide (-1.2% vs -0.9%) che a *placebo* (-1.2% vs -0.2%);
- semaglutide ha dimostrato maggior effetto su **calo ponderale** rispetto a liraglutide e *placebo*, sia a 26 settimane (rispettivamente, -4.4 kg, -3.1 kg e -0.5 kg) che a 52 settimane (rispettivamente, -4.3 kg, -3.0 kg e -1.0 kg);
- il più frequente evento avverso era la **nausea**: semaglutide 20%, liraglutide 18%, placebo 4% dei casi.

Altri studi recentemente pubblicati

- PIONEER 5 (4): è stata attestata la sicurezza di semaglutide orale nei pazienti affetti da **insufficienza renale**.
- PIONEER 6 (5): ha valutato il profilo di sicurezza sugli **eventi cardio-vascolari** (semaglutide orale non inferiore a *placebo*).
- PIONEER 7 (6): semaglutide orale si è confermata maggiormente efficace di sitagliptin su compenso glicemico e calo ponderale.



Conclusioni

L'efficacia e la sicurezza di semaglutide orale sono state valutate in un ampio numero di studi di fase III (PIONEER), che hanno arruolato in totale circa **9500 pazienti con DM2**: sono stati evidenziati **ottimi risultati** su riduzione di HbA1c e peso corporeo, maggiori anche **vs comparatore attivo** (sitagliptin, empagliflozin, liraglutide).

Dati questi risultati molto incoraggianti, si può auspicare che semaglutide sarà in futuro una nuova valida opzione di trattamento per i pazienti affetti da DM2.

Semaglutide **sarà il primo farmaco di questa classe disponibile anche per os**.

Bibliografia

1. Montanya E, et al. Oral semaglutide vs empagliflozin added-on to metformin monotherapy in uncontrolled type 2 diabetes: PIONEER 2. Presented at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions, San Francisco, CA; June 7-11, 2019. [Abstract number 54-OR](#).
2. Pratley RE, et al. Oral semaglutide vs liraglutide and placebo in T2D: PIONEER 4. American Diabetes Association 79th Scientific Sessions, San Francisco, CA; June 7-11, 2019. [Abstract number 55-OR](#).
3. 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, DOI: 10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](#).
4. Mosenzon O, et al. 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, 7: 515-27](#).
5. Husain M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med [2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1901118](#).
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, 7: 528-39](#).