

SEMAGLUTIDE

CODICE ATC: **A10BJ06**: farmaci usati nel diabete, analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP1)

OZEMPIC® 1 penna preriempita 1,5 ml 0,25 mg/dose + 4 aghi

OZEMPIC® 1 penna preriempita 1,5 ml 0,50 mg/dose + 4 aghi

OZEMPIC® 1 penna preriempita 1,5 ml 1,00 mg/dose + 4 aghi

Prezzo al pubblico (IVA inclusa) dei 3 dosaggi: € 168,82

Novo Nordisk SpA

Classificazione: Classe A, PHT

Tipo di ricetta: RRL

Data dell'autorizzazione europea: 8/08/2018

Data AIC:27/06/2019

INDICAZIONI: Ozempic è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni, oppure in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete¹.

POSOLOGIA: La dose iniziale è di 0,25 mg di semaglutide una volta alla settimana per un mese. Successivamente la dose può essere portata a 0,5 mg/settimana per un mese e successivamente poi a 1 mg/settimana per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Non sono raccomandate dosi superiori a 1 mg alla settimana¹.

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE: Ozempic si somministra sottocute una volta alla settimana a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti¹.

BACKGROUND:

Il trattamento di prima linea del diabete di tipo 2 prevede in primis il cambiamento dello stile di vita, dieta, controllo del peso corporeo e attività fisica. Qualora questo non fosse sufficiente per determinare un rientro dei parametri di HbA_{1c}, si prosegue con l'uso di metformina. Quando la sola metformina non è sufficiente a controllare la glicemia, la seconda linea di trattamento,

prevede una vasta scelta di principi attivi. Per questo motivo la strategia terapeutica dovrebbe essere presa in condivisione con il paziente tenendo in considerazione lo stato clinico (funzione renale, peso, pregressa malattia cardiovascolare), la necessità del paziente di perdere peso, e la tollerabilità rispetto gli effetti collaterali².

Gli agonisti GLP-1 sarebbero una delle classi indicate nel trattamento di seconda linea (in associazione a metformina) nei pazienti con malattia cardiovascolare conclamata, nei pazienti in cui è importante ridurre il rischio d'ipoglicemie oppure in quelli per i quali la riduzione di peso è prioritaria.¹

Tra gli Agonisti Recettoriali del Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1 RA), oltre semaglutide, altri due hanno una somministrazione settimanale: exenatide RP e dulaglutide.

Semaglutide riduce la glicemia in modo glucosio-dipendente, stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone quando la glicemia è elevata. Il meccanismo ipoglicemizzante comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico. Durante l'ipoglicemia, semaglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone¹.

EFFICACIA:

Principali studi clinici³⁻⁶:

L'efficacia della semaglutide è stata documentata in 10 RCT di fase III.

Gli studi sono condotti a breve termine per valutare l'efficacia di semaglutide sul controllo glicemico, cinque in doppio cieco (SUSTAIN 1, 2, 5, 8, 9) e altri in open-label (SUSTAIN 3, 4, 7 e 10). Un RCT in doppio cieco (SUSTAIN 6), a lungo termine ha valutato la sicurezza cardiovascolare di semaglutide a 104 settimane. (Vedi tabella 1)

EFFICACIA A BREVE TERMINE:

Nei sei studi a breve termine si è valutata l'efficacia della semaglutide in pazienti con diabete di Tipo 2 (DT2) in monoterapia o in combinazione (con metformina, SU e/o insulina) e comparata con i farmaci più comunemente usati per il diabete.

Gli studi SUSTAIN 1, 5, 6, 9, sono stati condotti vs placebo, mentre gli altri avevano come comparator Sitagliptin (SUSTAIN 2), Exenatide RP (SUSTAIN 3), Insulina Glargine (SUSTAIN 4), Dulaglutide (SUSTAIN 7), Canaglifozin (SUSTAIN 8) e Liraglutide (SUSTAIN 10). (Vedi tabella 1)

Semaglutide è stata valutata a due dosaggi (0.5 mg e 1.0 mg) in tutti i trial, tranne che in SUSTAIN 3, in cui è stata valutata solo al dosaggio di 1.0 mg.

Per ridurre al minimo gli effetti collaterali gastrointestinali, si è seguito un aumento di dosaggio costante e a dosi fisse, partendo da 0.25 mg/sett per 4 settimane, si è poi aumentato a 0.5 mg/sett per altre 4 settimane per arrivare alla dose di mantenimento di 1 mg/settimana.

La durata degli studi a breve termine va da 30 a 56 settimane con un totale di 5.119 pazienti adulti con diabete di tipo 2. I valori basali % di HbA_{1c} nei sei trial presi in esame sono compresi tra 8.1 % e 8.4 %. L'endpoint primario è stato la variazione dal basale del valore di HbA_{1c}, mentre l'endpoint secondario è stato la variazione dal basale del peso corporeo.

EFFICACIA A LUNGO TERMINE E SICUREZZA CV³:
lo studio a lungo termine, è stato condotto per stabilire la sicurezza cardiovascolare e gli effetti a lungo termine di Semaglutide vs placebo, quando questa è aggiunta al trattamento standard in soggetti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

La popolazione è stata randomizzata in 4 gruppi: 0.5 mg/settimana e 1.0 mg/settimana di Semaglutide e i rispettivi placebo, per un periodo complessivo di 104 settimane e un follow up post trattamento di 5 settimane.

Il primo outcome è stato quello di confermare la non inferiorità di Semaglutide vs placebo per l'insorgenza di effetti avversi maggiori cardiovascolari (MACE: infarto non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare) in pazienti con diabete di tipo 2:

6.6 % con Semaglutide; 8.9 % con placebo. (HR: 0.74, [0.58; 0.95] 95%CI, p<0.001).

I sottocomponenti dell'endpoint composto MACE sono:

-Infarto miocardico non fatale (HR: 0.74, [0.51; 1.08] 95%CI, p=0.1194)

-Ictus non fatale (HR: 0.61, [0.38; 0.99] 95%CI, p=0.0438)

-Morte cardiovascolare (HR: 0.98, [0.65; 1.48] 95%CI, p=0.9181).

La morte cardiovascolare non presenta differenze tra il gruppo trattamento con semaglutide rispetto al gruppo placebo. La differenza in valore del MACE è attribuibile alla diminuzione della frequenza di ictus e di infarti non fatali.

Altri outcome alla settimana 104:

1) I livelli medi della HbA_{1c}, confrontati con il placebo, erano 0.7% più bassi nel gruppo che riceveva semaglutide 0.5 mg, e 1% più bassi nel gruppo che riceveva 1 mg di semaglutide.

2) Il peso medio corporeo nei trattati con semaglutide, rispetto a quelli trattati con placebo, era di 2.9 kg più basso nel gruppo che riceveva 0.5 mg di semaglutide e 4.3 kg più basso in quello da 1.0 mg di semaglutide.

La pressione sistolica media nel gruppo che assumeva semaglutide è stata inferiore a quella del gruppo trattato con placebo (- 1.3 mmHg con 0.5 mg di semaglutide e -2.6 mmHg con semaglutide 1.0 mg).

Tabella 1: principali studi pivotal di Semaglutide

Trial	Disegno dello studio	Comparator	Popolazione	Durata (wk)	N° pazienti	Endpoint primario*	Endpoint secondario*
SUSTAIN 1	RCT, multicentrico, controllato, 4 braccia	Placebo	Naive	30	388	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 30 vs placebo Semaglutide 0,5mg: -1,43 % Semaglutide 1,0mg: -1,53 %	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 30 vs placebo Semaglutide 0,5mg: -2,75 kg Semaglutide 1,0mg: -3,56 kg
SUSTAIN 2	RCT, multicentrico, controllato, 4 braccia	Sitagliptin (Inibitore DPP-4)	Terapia Add-on (metform, TZD o associazione dei due)	56	1.231	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 56 vs Sitagliptin Semaglutide 0,5mg: -0,77 % Semaglutide 1,0mg: -1,06%	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 56 vs Sitagliptin Semaglutide 0,5mg: -2,35 kg Semaglutide 1,0mg: -4,20 kg
SUSTAIN 3	RCT, multicentrico, controllato 2 bracci, open-label	Exenatide ER 2,0 mg/1sett (GLP-1)	Terapia Add-on (1 o 2 antidiabetici orali)	56	813	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 56 vs EXENATIDE Semaglutide 1,0mg: -0,62%	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 56 vs EXENATIDE Semaglutide 1,0mg: -3,78 kg
SUSTAIN 4	RCT, multicentrico, controllato, 3 bracci, open-label	Insulina glargina 1/die. dose basale d'insulina= 37.74 IU	Terapia Add-on (metformina ± SU) in pazienti naive all'insulina	30	1.089	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 30 vs Insulina glargin Semaglutide 0,5mg: -0,38 % Semaglutide 1,0mg: -0,81%	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 30 vs insulina glargin Semaglutide 0,5mg: -4,62 kg Semaglutide 1,0mg: -6,33 kg
SUSTAIN 5	db-RCT, multicentrico, controllato, 4 bracci	Placebo	Terapia Add-on (insulina basale ± metformina)	30	397	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 30 vs placebo Semaglutide 0,5mg: -1,35 % Semaglutide 1,0mg: -1,75%	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 30 vs placebo Semaglutide 0,5mg: -2,31kg Semaglutide 1,0mg: -5,06 kg
SUSTAIN 6	RCT, multicentrico, doppio cieco controllato con placebo, 4 bracci,	Placebo	Monoterapia o Terapia Add-on a ipoglicemizzanti orali, insulina basale o pre-mix ± 0-2 OADs	104	3.297	First MACE, HR (95% CI) vs placebo Semaglutide: 0,74 (Infarto non fatale: 0,74 Ictus non fatale: 0,61 Morte CV: 0,98)	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 104 vs placebo Semaglutide 0,5mg: -2,95kg Semaglutide 1,0mg: -4,27 kg Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 104 vs placebo Semaglutide 0,5mg: -0,66 % Semaglutide 1,0mg: -1,05%
SUSTAIN 7	RCT, multicentrico, controllato, 4 bracci, open-label	Dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg	Terapia Add-on (metformina ≥ 1,500 mg)	40	1201	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 40 vs Dulaglutide Semaglutide 0,5mg: -0,4 % Semaglutide 1,0mg: -0,4%	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 40 vs Dulaglutide Semaglutide 0,5mg: -2,3kg Semaglutide 1,0mg: -3,5 kg
SUSTAIN 8	Db-RCT, multicentrico, controllato, 2 bracci	Canaglifozin 300 mg/die	Add-on metformina	52	788	Cambio del valore di baseline HbA1c alla 52 settimana vs Canaglifozin Semaglutide 1mg: -0,5%	Cambio del valore del peso corporeo alla settimana 52 vs canaglifozin Semaglutide 1mg: -1,1kg
SUSTAIN 9	Db-RCT, multicentrico, controllato, 2 bracci	Placebo	Add-on SGLT2i±met/SU	30	302	Cambio del valore di baseline HbA1c alla 30 settimana vs Placebo Semaglutide 1mg: -1,4%	Cambio del valore del peso corporeo alla settimana 30 vs placebo Semaglutide 1mg: -3,8kg
SUSTAIN 10	RCT, multicentrico, controllato, 2 bracci, open label	Liraglutide 1,2 mg/die	Add-on 1-3 OADs	30	577	Cambio del valore di baseline HbA1c alla 30 settimana vs Liraglutide Semaglutide 1mg: -0,7%	Cambio del valore del peso corporeo alla settimana 30 vs Liraglutide Semaglutide 1mg: -3,9kg

*I valori riportati sono statisticamente significativi

EVENTI AVVERSI³

Gli eventi avversi (AE) osservati durante gli studi sopra citati sono sostanzialmente simili a quelli degli agonisti GLP-1. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza riguardano eventi avversi gastrointestinali, come nausea, diarrea e vomito, in generale di gravità lieve o moderata. Tuttavia, l'incidenza di AE Gastrointestinali è stata più elevata nel gruppo di semaglutide vs placebo o comparator di classe diversa dagli agonisti GLP-1 (sitagliptin, insulina).

Non ci sono differenze rilevanti nella % di eventi avversi tra i due dosaggi di semaglutide. Vedi tabella 2.

Nel trial a lungo termine la proporzione di pazienti con AE totali e di quelli gravi è risultata notevolmente più elevata rispetto agli studi a breve termine, tenendo conto che si tratta di un trials di sicurezza CV con un monitoraggio più intensivo di tutti gli eventi.

Circa il 6% dei pazienti trattati con entrambi i dosaggi di semaglutide ha manifestato eventi avversi vs il 4,4% dei pazienti trattati con i comparator. Gli eventi gravi di tipo gastrointestinale sono stati superiori nel gruppo trattato con semaglutide 0,5 mg rispetto alla dose di 1 mg (1,3% vs 0,7%) e maggiore rispetto i comparator (0,5%), dovuto soprattutto a pancreatite.

Un incremento delle complicanze della retinopatia diabetica sono state riscontrate con semaglutide (3% vs 1,8% con placebo). Rispetto la popolazione complessiva, i pazienti che hanno manifestato retinopatia diabetica avevano un diabete di lunga

durata, una HbA1c più elevata, erano trattati con insulina e presentavano una retinopatia previa.

Il rischio di sviluppare complicanze da retinopatia è quindi maggiore in quelli trattati con semaglutide che hanno una pregressa retinopatia e usano insulina. Il miglioramento rapido del controllo glicemico con semaglutide è stato associato a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica. Questi pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati.

Un maggior rischio di coleditiasi è stato anche osservato con semaglutide rispetto i comparators.

L'EMA aveva già richiesto al produttore che venissero attuati studi post-marketing per accertare alcuni di questi eventi individuati nel "risk management plan" come "Rischi potenzialmente importanti" o "Rischi importanti identificati".

Sono state richieste le seguenti misure:

- Attivazione di un registro per la serie di casi di cancro midollare della tiroide al fine di monitorare l'incidenza annuale di tumore negli USA fino al 2033, e identificare ogni aumento correlato all'introduzione di semaglutide in commercio.

- uno studio osservazionale di "database study" per stimare il rischio di cancro pancreatico nei trattati con semaglutide.

- uno studio clinico per valutare gli effetti a lungo termine della semaglutide sulla progressione della retinopatia diabetica in soggetti con diabete di tipo 2.

Tabella 2: Risultati di sicurezza di semaglutide nei vari studi pivotal

Proporzione di Pazienti (%)	SUSTAIN 1			SUSTAIN 2			SUSTAIN 3			SUSTAIN 4			SUSTAIN 5				SUSTAIN 6				SUSTAIN 7				SUSTAIN 8			SUSTAIN 9			SUSTAIN 10		
	Monotherapy Vs placebo 30 sett			Vs Sitagliptin 56 sett			Vs Exenatide RP 56 sett			Vs Ins.Glargine 30 sett			add on to basal insulin 30 sett				Vs placebo 104 sett				Vs Dulaglutide 40 sett				Vs Canagliflozin 52 sett			add on to SGLT2 ± met/SU 30 sett			Vs Liraglutide 30 sett		
	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	PBO	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	Sita 100 mg	Sema 100 mg	Exe 2,0 mg	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	IGlar	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	PBO	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	PBO	PBO	Sema 0,5 mg	Dula 0,75 mg	Sema 1,0 mg	Dula 1,5 mg	Sema 1,0 mg	Cana 300 mg	Sema 1,0 mg	PBO	Sema 1,0 mg	PBO	Sema 0,5 mg	Lira 0,5 mg	Lira 1,2 mg		
Eventi Avversi (AE)	64	56	53	75	71	72	75	76	70	73	65	69	64	58	90	89	91	89	68	62	69	74	76	72	69	60	69	60	71	66			
Eventi Avversi Gravi (SAE)	5	5	4	7	7	7	9	6	6	5	5	6	9	7	35	34	40	36	6	8	8	7	5	5	5	4	6	8	6	8			
Drop Out (causa AE)	6	5	2	8	10	3	9	7	6	8	1	5	6	1	12	14	6	8	8	5	10	7	10	5	9	2	11	7					

INTERAZIONI¹

Semaglutide ritarda lo svuotamento gastrico e può influire sulla velocità di assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza. Semaglutide deve essere usato con cautela nei pazienti trattati con medicinali orali che necessitano di un assorbimento gastrointestinale rapido.

PRECAUZIONI D'USO¹

Non è raccomandato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe IV.

L'insorgenza di reazioni avverse gastrointestinali deve porre l'attenzione sui soggetti affetti da compromissione della funzionalità renale in quanto

vomito e diarrea possono causare disidratazione e deterioramento della funzionalità renale. Viene osservata l'insorgenza di pancreatite durante l'uso di GLP-1. Porre attenzione in pazienti con pregressa storia clinica di pancreatite.

Nei pazienti con retinopatia diabetica trattati con insulina e semaglutide, è stato osservato un aumento del rischio di sviluppo di complicazioni della retinopatia diabetica. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati secondo le linee guida cliniche. Il miglioramento rapido del controllo glicemico è stato associato a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, ma non possono essere esclusi ulteriori meccanismi.

Riferimenti bibliografici:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP): Ozempic in: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=046128>
2. Melanie J. Davies, et al., Diabetes Care 2018; 41:2669-2701; Management of Hyperglycemia in type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
3. European public assessment reports (EPAR) for Semaglutide. In : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. *Ildiko Lingvay 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, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 834–44
5. Bernard Zinman et al: Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 356–67.
6. M.S. Capehorn et al: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). [Diabetes & Metabolism](#) Available online 17 September 2019, 101117. In Press. Available online: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>