



## 981 - EFICACIA Y SEGURIDAD DE SEMAGLUTIDA ORAL SEGÚN LA EDAD INICIAL EN EL PROGRAMA DE ENSAYOS CLÍNICOS PIONEER

F.J. Carrasco Sánchez<sup>1</sup>, R. Aroda<sup>2</sup>, R. Bauer<sup>3</sup>, C.L. Hertz<sup>4</sup>, E. Montanya Mias<sup>5</sup>, R. Sørrig<sup>3</sup>, M.L. Warren<sup>6</sup> y B. Cariou<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. <sup>2</sup>Endocrinology. Diabetes and Hypertension Department. Brigham and Women's Hospital. Boston. Massachusetts. Estados Unidos. <sup>3</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca. <sup>4</sup>Novo Nordisk A/S. Bagsværd. Dinamarca. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. <sup>6</sup>Endocrinology. Diabetes & Metabolism. Vidant Medical Center. Greenville. North Carolina. Estados Unidos. <sup>7</sup>Endocrinology Department. CHU de Nantes - Hôpital Nord Lannec. Nantes. Francia.

### Resumen

**Objetivos:** En un análisis exploratorio de 7 estudios globales de fase 3a (PIONEER 1-5, 7 y 8) se evaluó el efecto de la edad al inicio del estudio sobre la eficacia (45-65 años) y la seguridad (65 años) de semaglutida oral (3, 7, 14 mg una vez al día) frente a comparadores en pacientes con diabetes tipo 2.

**Métodos:** Los criterios de valoración de la eficacia fueron el cambio con respecto al valor inicial en la HbA1c y el peso. A lo largo de todos los estudios, hubo 582, 3.392 y 1.683 pacientes con edades 45-65 años, respectivamente. La HbA1c basal fue similar en todos los grupos de edad, mientras que el peso inicial tendía a ser mayor en los pacientes más jóvenes.

**Resultados:** En general, las reducciones en la HbA1c fueron comparables entre los grupos de edad para todos los estudios y fueron mayores con semaglutida oral que con los comparadores, independientemente de la edad (tabla). Las reducciones de peso fueron mayores para semaglutida oral frente a los comparadores, pero sin hallarse asociación entre la edad y las reducciones de peso. En general, el porcentaje de pacientes con episodios adversos (EA) y EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron mayores en el grupo de edad  $\geq 65$  frente al grupo de edad  $< 65$  para semaglutida oral y comparadores (tabla).

Cambio desde el inicio en la HbA1C por subgrupo de edad en 7 estudios globales de fase 3a PIONEER

Estudio y C grupo de edad (años)	HbA1 basal (%), media ± DE	Cambio desde el inicio en HbA1C (%)*			Grupo de edad (años)	EAs totales, nI (%)		EAs que conducen a discontinuación, nI (%)	
		Semaglutida oral 3 mg	Comparador 14 mg	Flex Placebo		Semaglutid a oral++	Comparador ++	Semaglutid a oral++	Comparador ++
PIONEER 1 (dieta y ejercicio)									

PIONEER 1 (dieta y ejercicio) NTC02906930

< 45 (n = 130)	8,0 ± 0,7	-0,6	-1,4	-1,6	-	0,1	-					
> 45-< 65 (n = 430)	8,0 ± 0,7	-0,8	-1,2	-1,5	-	-0,2	-	< 65	231 (56)	79 (54)	19 (5)	2 (1)
> 65 (n = 143)	7,8 ± 0,6	-0,9	-1,5	-1,5	-	0,0	-	≥ 65	62 (56)	20 (61)	5 (5)	2 (6)
PIONEER 2 (vs. empagliflozina 25 mg) NTC02863328												
< 45 (n = 94)	8,4 ± 1,0	-	-	-1,5	-	-	-1,0					
> 45-< 65 (n = 512)	8,2 ± 0,9	-	-	-1,4	-	-	-0,8	< 65	213 (70)	199 (67)	28 (9)	10 (3)
> 65 (n = 215)	7,9 ± 0,8	-	-	-1,4	-	-	-0,9	≥ 65	76 (72)	84 (76)	16 (15)	8 (7)
PIONEER 3 (vs. sitagliptina 100 mg) NTC02607865												
< 45 (n = 183)	8,4 ± 1,0	-0,5	-1,2	-1,2	-	-	-0,5					
> 45-< 65 (n = 1179)	8,4 ± 0,9	-0,4	-1,0	-1,4	-	-	-0,7	< 65	777 (76)	287 (83)	71 (7)	16 (5)
> 65 (n = 501)	8,1 ± 0,8	-0,7	-1,2	-1,5	-	-	-1,0	≥ 65	326 (86)	101 (83)	36 (9)	8 (7)
PIONEER 4 (vs. liraglutida 1,8 mg o placebo) NTC02863419												
< 45 (n = 86)	8,1 ± 0,7	-	-	-1,4	-	0,3	-0,8					
> 45-< 65 (n = 475)	8,0 ± 0,7	-	-	-1,3	-	-0,1	-1,1	< 65	184 (79)	236 (72)	22 (9)	24 (7)
> 65 (n = 150)	7,8 ± 0,7	-	-	-1,4	-	-0,4	-1,2	≥ 65	45 (85)	70 (72)	9 (17)	7 (7)
PIONEER 5 (Insuficiencia renal moderada) NTC02827708												
< 45 (n = 0)	-	-	-	-	-	-	-					
> 45-< 65 (n = 65)	8,0 ± 0,9	-	-	-1,0	-	0,3	-	< 65	15 (58)	23 (59)	3 (12)	1 (3)
> 65 (n = 259)	8,0 ± 0,7	-	-	-1,2	-	-0,2	-	≥ 65	105 (77)	82 (67)	21 (15)	7 (6)
PIONEER 7 (flex vs. sitagliptina 100 mg) NTC02849080												
< 45 (n = 46)	8,3 ± 0,6	-	-	-	-1,4	-	-0,7					
> 45-< 65 (n = 321)	8,3 ± 0,6	-	-	-	-1,4	-	-0,6	< 65	142 (76)	120 (67)	11 (6)	2 (1)
> 65 (n = 137)	8,2 ± 0,6	-	-	-	-1,5	-	-0,9	≥ 65	55 (83)	52 (74)	11 (17)	6 (9)
PIONEER 8 (añadido a insulina) NTC03021187												
< 45 (n = 43)	8,3 ± 0,9	-0,2	-0,7	-1,6	-	0,5	-					
> 45-< 65 (n = 410)	8,2 ± 0,7	-0,4	-1,0	-1,4	-	-0,1	-	< 65	261 (77)	87 (76)	26 (8)	4 (4)
> 65 (n = 278)	8,1 ± 0,7	-0,9	-1,1	-1,4	-	0,0	-	≥ 65	169 (81)	52 (74)	27 (13)	1 (1)

\*El análisis del criterio de valoración principal de eficacia fue en la semana 26 para PIONEER 1-5 y 8, y en la semana 52 para PIONEER 7. Los datos de eficacia son para la estimación del producto testado (el producto de estudio sin medicación de rescate) analizada utilizando un modelo mixto para mediciones repetidas con tratamiento, estrato [PIONEER 3-8), subgrupo, estrato de interacción [PIONEER 5 y PIONEER 8) e interacción entre el tratamiento y el subgrupo como efectos fijos categóricos y valor inicial como covariable, todos anidados dentro de la visita, y una matriz de covarianza residual no estructurada. I Número de pacientes con al menos un episodio. ++Los datos de seguridad se agrupan para todas las dosis de semaglutida oral y comparadores por estudio. - : dosis/tratamiento que no se investigó en el estudio. EA: episodio adverso; flex: ajuste flexible de la dosis.

*Conclusiones:* En el programa de ensayos PIONEER se observaron mayores efectos sobre la HbA1c y el peso en pacientes con semaglutida oral frente a los comparadores, independientemente del grupo de edad. Para los grupos de edad 65, el perfil de seguridad de semaglutida oral estuvo en línea con otros arGLP-1. En general, hubo una tasa de interrupción del tratamiento más alta en pacientes de edad avanzada.