

Profilo di utilizzo e real-world effectiveness di semaglutide orale nei pazienti con DM2

Complessivamente sono stati identificati 1824 soggetti che hanno iniziato semaglutide orale tra il 29/09/2021 ed il 13/12/2023.

Le caratteristiche della popolazione al momento della prima prescrizione sono riassunte in tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche della popolazione al momento della prima prescrizione di semaglutide orale.

Caratteristiche	Classi	Disponibilità dato	Media e ds o frequenza e percentuale
N	.	1824	1824
Sesso (%)	Donne	1784	727 (40.8)
	Uomini		1057 (59.2)
Età (anni)		1791	65.4±10.9
Età in classi (%)	18-40 anni	1784	33 (1.8)
	40-60 anni		505 (28.3)
	60-75 anni		912 (51.1)
	>75 anni		334 (18.7)
Durata del diabete (anni)		1443	11.1±8.2
Durata del diabete in classi (%)	<=2 anni	1443	208 (14.4)
	2.1-5 anni		210 (14.6)
	5.1-10 anni		355 (24.6)
	>10 anni		670 (46.4)
HbA1c (%)		1791	8.0±1.6
HbA1c in classi (%)	<=6.0	1791	78 (4.4)
	6.1-6.5		147 (8.2)
	6.6-7.0		242 (13.5)
	7.1-7.5		312 (17.4)
	7.6-8.0		302 (16.9)
	8.1-8.5		219 (12.2)
	8.6-9.0		156 (8.7)
	> 9.0		335 (18.7)
Peso (Kg)		1766	88.6±19.2
BMI (Kg/m²)		1754	31.2±5.9
Colesterolo Totale (mg/dl)		1572	173.8±43.5

Colesterolo LDL (mg/dl)		1532	95.1±38.1
Colesterolo HDL (mg/dl)		1521	48.2±12.4
Trigliceridi (mg/dl)		1575	163.1±97.6
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		1447	142.3±20.2
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)		1440	80.7±10.1
eGFR (ml/min/1.73 m ²) (%)		1719	
	<30.0		333 (19.4)
	30.0-59.9		277 (16.1)
	60.0-89.9		623 (36.2)
	≥90.0		486 (28.3)
Soggetti con albuminuria (micro/macroalbuminuria) (%)		1266	457 (36.1)
Soggetti con retinopatia (%)		592	96 (16.2)
Soggetti con evento cardiovascolare pregresso (%)		1824	254 (13.9)

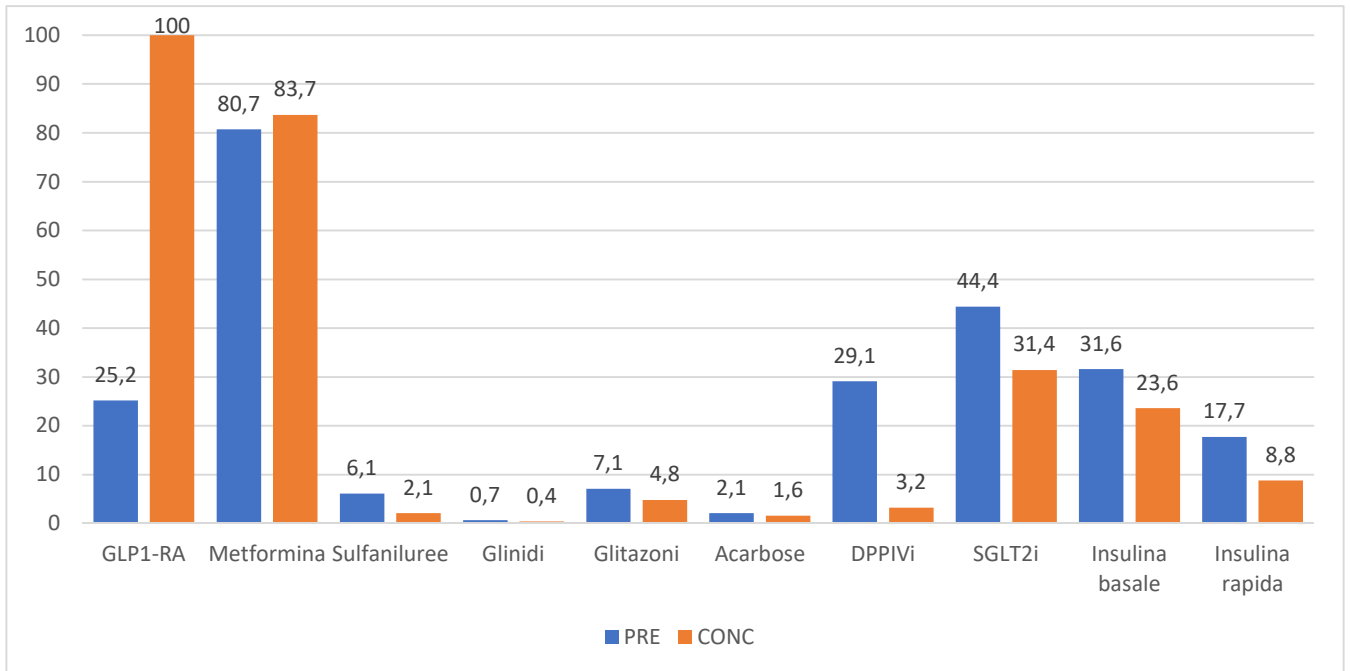
I trattamenti utilizzati nel periodo precedente la prima prescrizione di semaglutide orale (**PRE**) e in concomitanza all'avvio di semaglutide orale (**CONC**) sono riportati in tabella 2 e figura 1.

Tabella 2: Utilizzo dei farmaci nel periodo precedente la prima prescrizione di semaglutide orale (**PRE**) e in concomitanza all'avvio di semaglutide orale (**CONC**). Dati espressi come frequenza e percentuale.

	PRE (N = 945)	CONC (N = 1824)
Metformina (%)	763 (80.7)	1527 (83.7)
Sulfanilurea (%)	58 (6.1)	38 (2.1)
Glinide (%)	7 (0.7)	7 (0.4)
Glitazone (%)	67 (7.1)	88 (4.8)
Acarbose (%)	20 (2.1)	30 (1.6)
DPPIVi (%)	275 (29.1)	59 (3.2)
SGLT2i (%)	420 (44.4)	572 (31.4)
Se sì, tipo:		
Empagliflozin	201 (51.9)	246 (46.6)
Canagliflozin	41 (10.6)	61 (11.6)
Dapagliflozin	145 (37.5)	221 (41.9)
GLP1-RA	213 (22.5)	1824 (100)
Se sì, tipo:		
Exenatide	8 (3.8)	-
Liraglutide	26 (12.2)	-
Lixisenatide	5 (2.3)	-
Dulaglutide	48 (22.5)	-
Semaglutide ow	126 (59.2)	-
Semaglutide orale	0	100
Combinazioni fisse di insulina basale + GLP1-RA (%)	26 (2.7)	

Se sì, tipo:		
	IGlarLixi	5 (19.2)
	IDegLira	21 (80.8)
Insulina rapida (%)		167 (17.7)
Insulina basale (%)		160 (8.8)
Soggetti trattati con antiipertensivi (%)		299 (31.6)
Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%)		64.2
		64.2
		59.5
		63.5

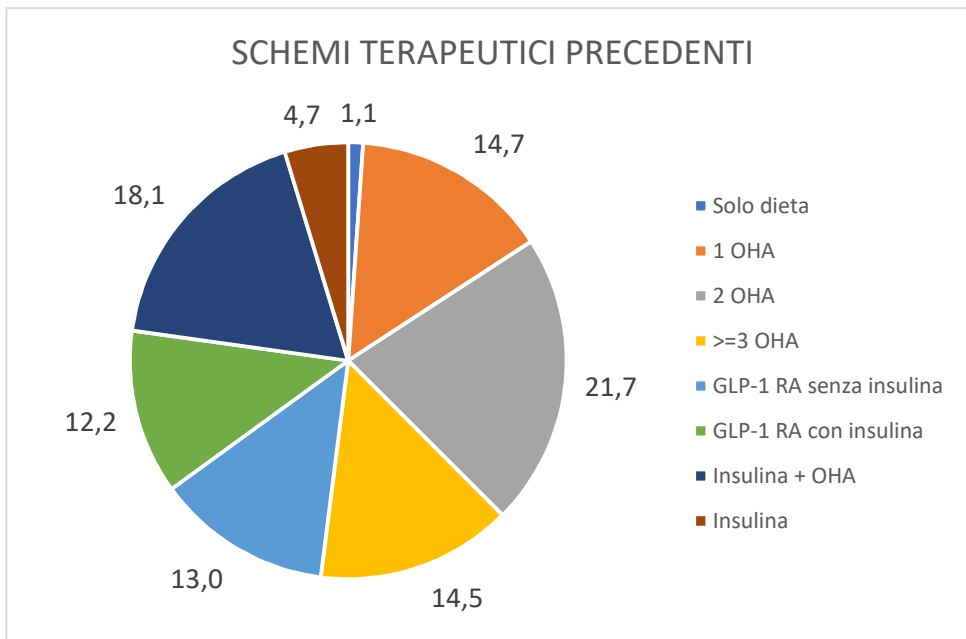
Figura 1: Uso delle singole classi di farmaci prima e dopo la prima somministrazione di semaglutide orale



I dati mostrano che i soggetti che avviano semaglutide orale erano già trattati con altri tipi di GLP-1 RA in un quarto dei casi. Dopo l'avvio della terapia con semaglutide orale, si evidenzia una riduzione di tutte le altre classi di farmaci ad esclusione della metformina. In particolare si evidenziano riduzioni sensibili di utilizzo di DPPiVi, SGLT2i, insulina basale e insulina rapida.

La figura 2 mostra gli schemi terapeutici utilizzati prima dell'avvio della terapia con semaglutide orale.

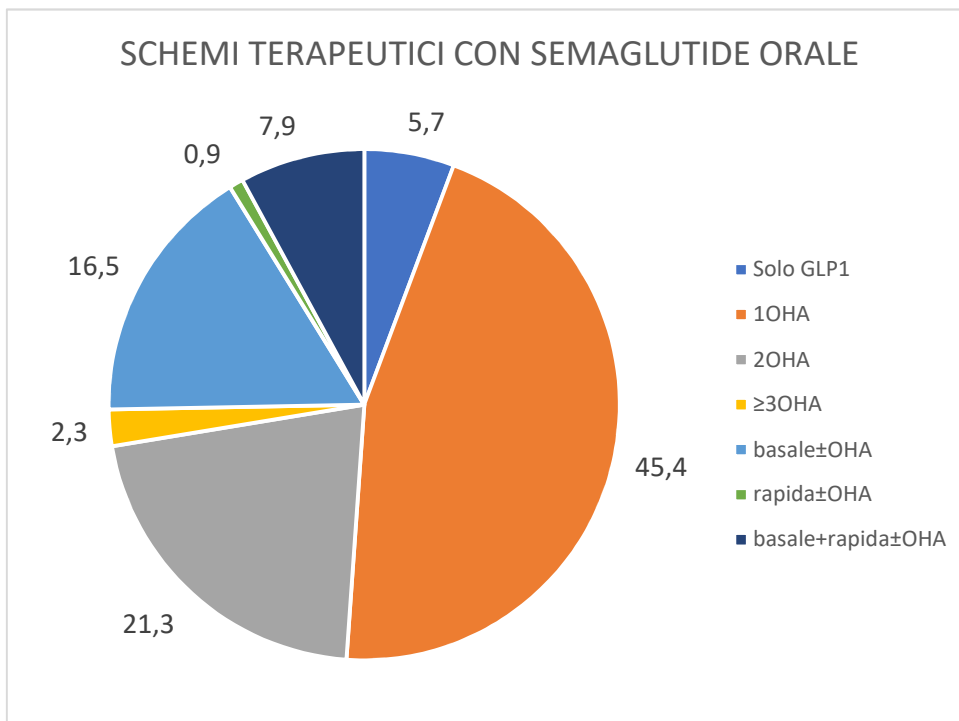
Figura 2: schemi terapeutici prima dell'avvio della terapia con semaglutide orale



Complessivamente il 50.9% era tratto con soli ipoglicemizzanti orali, mentre circa un quarto era già in trattamento con insulina. Il 13% era già in trattamento con un GLP-1 RA non associato ad insulina, mentre il 12.2% utilizzava GLP-1 RA in associazione ad insulina.

La figura 3 mostra gli schemi terapeutici all'avvio della semaglutide orale.

Figura 3: schemi terapeutici all'avvio della terapia con semaglutide orale



La figura mostra che quasi la metà dei pazienti utilizza semaglutide orale in associazione ad un solo ipoglicemizzante orale. Risultano complessivamente ridotti gli schemi con insulina rispetto al periodo antecedente l'avvio di semaglutide orale.

È stata valutata l'effectiveness di semaglutide orale dopo 6 e 12 mesi di terapia. La mediana (IQR) di follow-up è stata pari a 6,3 (3,9-8,6) mesi.

I risultati dei modelli misti per misure ripetute sono riportati in tabella 3.

Tabella 3: Effectiveness di semaglutide orale

Endpoint	Visita	Estimated mean levels (95%CI)	Estimated mean difference from T0 and 95% CI	p-value
HbA1c (%)	T0	8.02 (7.96;8.09)		
	T6	7.16 (7.06;7.25)	-0.87 (-0.97;-0.77)	<0.0001
	T12	7.15 (7.04;7.27)	-0.87 (-0.99;-0.75)	<0.0001
Peso (Kg)	T0	88.6 (87.72;89.48)		
	T6	85.83 (84.9;86.75)	-2.78 (-3.15;-2.41)	<0.0001
	T12	84.71 (83.77;85.66)	-3.89 (-4.3;-3.48)	<0.0001
BMI (Kg/m²)	T0	31.17 (30.89;31.44)		
	T6	30.19 (29.9;30.48)	-0.98 (-1.11;-0.85)	<0.0001
	T12	29.8 (29.5;30.1)	-1.37 (-1.51;-1.22)	<0.0001
PAS (mmHg)	T0	142.13 (141.1;143.15)		
	T6	137.43 (135.81;139.05)	-4.7 (-6.32;-3.07)	<.0001
	T12	138.98 (137.28;140.69)	-3.14 (-4.85;-1.43)	0.0003
PAD (mmHg)	T0	80.64 (80.13;81.15)		
	T6	78.81 (77.98;79.63)	-1.84 (-2.69;-0.99)	<.0001
	T12	79.83 (78.96;80.7)	-0.81 (-1.7;0.08)	0.07
Colesterolo totale (mg/dl)	T0	173.97 (171.93;176.01)		
	T6	155.32 (152.37;158.26)	-18.65 (-21.62;-15.69)	<0.0001
	T12	159.12 (155.86;162.37)	-14.85 (-18.12;-11.59)	<0.0001
Trigliceridi (mg/dl)	T0	162.61 (158.01;167.2)		
	T6	148.04 (141.46;154.62)	-14.57 (-21.24;-7.9)	<.0001
	T12	143.2 (135.87;150.53)	-19.41 (-26.79;-12.03)	<.0001

HDL-colesterolo (mg/dl)	T0	48.2 (47.6;48.81)		
	T6	46.71 (45.96;47.45)	-1.5 (-2.11;-0.88)	<.0001
	T12	48.44 (47.64;49.25)	0.24 (-0.44;0.92)	0.49
LDL-colesterolo (mg/dl)	T0	95.29 (93.51;97.08)		
	T6	80.48 (77.95;83.02)	-14.81 (-17.35;-12.27)	<0.0001
	T12	84.03 (81.22;86.85)	-11.26 (-14.07;-8.45)	<0.0001
Albuminuria (mg/l)	T0	54.43 (37.59;71.27)		
	T6	59.01 (37.49;80.53)	4.58 (-18.4;27.56)	0.69
	T12	56.64 (30.28;83)	2.21 (-25.23;29.66)	0.87
eGFR (ml/min*1,73 m²)	T0	64.04 (62.35;65.73)		
	T6	59.36 (57.13;61.59)	-4.68 (-6.8;-2.56)	<.0001
	T12	60.63 (58.1;63.16)	-3.41 (-5.84;-0.98)	0.006

La tabella mostra una riduzione significativa dei livelli di HbA1c pari a -0,87% a 6 mesi e 12 mesi. Il peso corporeo si è ridotto in media di 2,8 kg a 6 mesi e di 3,9 kg a 12 mesi, con una parallela riduzione del BMI. Riduzioni significative sia a 6 che a 12 mesi sono anche presenti per quanto riguarda la pressione sistolica (-4,7 e -3,1 mmHg rispettivamente), il colesterolo totale (-18,6 e -14,8 mg/dl), il colesterolo LDL (-14,8 e -11,3 mg/dl), i trigliceridi (-14,6 e -19,4 mg/dl, rispettivamente) e l'eGFR (-4,7 e -3,4 ml/min*1,73 m²). È inoltre presente una riduzione significativa a 6 mesi, ma non a 12 mesi, della pressione diastolica e del colesterolo HDL.

La tabella 4 mostra la distribuzione delle dosi di semaglutide orale all'avvio della terapia e a distanza di 12 mesi.

Tabella 4: distribuzione delle dosi di semaglutide orale all'avvio della terapia e all'ultimo follow-up disponibile.

Dose	Baseline	Follow-up
3 mg	45.1%	25.2%
7 mg	40.0%	49.8%
14 mg	14.9%	25.0%

La tabella mostra che all'inizio della terapia il 45% assumeva la dose di 3 mg e il 40% la dose di 7 mg, mentre al 14.9% dei pazienti era stata prescritta la dose più alta. Dopo 12 mesi di trattamento, la dose più utilizzata era quella intermedia (49.8%), mentre un quarto dei pazienti era trattato con la dose più bassa e un quarto con la dose più alta.

La tabella 5 mostra le caratteristiche della popolazione in studio in base ai terzili di riduzione dell'HbA1c dopo i primi 6 mesi di terapia.

Tabella 5: caratteristiche della popolazione in studio in base ai terzili di riduzione dell'HbA1c dopo i primi 6 mesi di terapia.

Caratteristiche	Classi	Terzili di riduzione dell'HbA1c (%)			p-value
		1.2% o più	Da 0.2% a 1.2%	Meno di 0.2%	
N		263	275	256	
Sesso (%)	Donne	33.5	44.3	44.1	0.02
	Uomini	66.5	55.7	55.9	
Età (anni)		63.1±11.4	67.9±10.3	67.4±10.1	<0.001
Durata del diabete (anni)		10.4±8.0	11.6±8.1	12.7±7.8	0.02
HbA1c (%)		9.4±1.7	7.6±0.9	7.5±1.2	<0.001
Peso (Kg)		89.0±18.3	87.2±19.2	85.4±19.8	0.1
BMI (Kg/m²)		31.2±5.5	31.0±6.0	30.4±6.1	0.34
Colesterolo Totale (mg/dl)		184.6±47.8	168.6±41.4	171.2±42.7	0.0002
Colesterolo LDL (mg/dl)		104.8±40.0	91.1±36.8	92.1±37.2	0.0002
Colesterolo HDL (mg/dl)		46.5±12.1	48.7±11.9	49.2±12.3	0.05
Trigliceridi (mg/dl)		177.5±95.3	153.8±81.8	157.0±93.4	0.01
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		141.9±20.8	141.6±20.5	144.3±21.0	0.38
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)		80.7±10.5	79.7±9.5	79.5±9.5	0.42
eGFR (ml/min/1.73 m²)		66.2±37.3	56.9±36.7	59.3±36.0	0.01
Albuminuria (mg/l)		73.7±220.2	46.1±114.5	43.1±96.5	0.35
Schema terapeutico prima dell'avvio di semaglutide orale (%)	Solo OHA +solo dieta	50	56.9	60	0.33
	GLP-1 RA senza insulina	12.9	9.7	14.8	
	GLP-1 RA con insulina	28.2	27.1	17.8	
	Insulina/insulina+OHA	8.9	6.3	7.4	

La tabella mostra che un terzo dei pazienti aveva avuto nei sei mesi successivi all'avvio della terapia con semaglutide orale una riduzione dell'HbA1c dell'1.2% o più e un terzo una riduzione fra 0.2% e 1.2%. I soggetti con maggiore riduzione dell'HbA1c erano più spesso di sesso maschile, erano più giovani, con minore durata del diabete e mostravano valori di HbA1c al baseline marcatamente più elevati e valori significativamente più elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, di trigliceridi e di eGFR.

Sono stati quindi indagati con una regressione logistica i fattori indipendenti associati ad una riduzione dell'HbA1c dell'1.2% o più (tabella 6).

Tabella 6: fattori indipendenti associati ad una riduzione dell'HbA1c dell'1.2% o più.

Covariate	Classi	Odds Ratio	Intervalli di confidenza al 95%		p-value
HbA1c in terzili (%)	≤7.3	1.00			
	7.3-8.2	23.52	6.58	84.11	<.0001
	>8.2	85.40	23.57	309.50	<.0001
Durata del diabete in terzili	≤6 anni	1.00			
	6.1-13 anni	0.58	0.27	1.25	0.16
	>13 anni	0.32	0.14	0.72	0.006
Colesterolo LDL in terzili (mg/dl)	≤73.7	1.00			
	73.8-108.9	0.42	0.19	0.90	0.03
	>108.9	0.80	0.37	1.73	0.57

Covariate testate nel modello: età, sesso, durata diabete, HbA1c, BMI, profilo lipidico, pressione arteriosa, eGFR, albuminuria, schema terapeutico precedente.

La tabella mostra che i fattori significativamente associati alla riduzione di almeno 1.2% di HbA1c erano il valore di HbA1c all'avvio della terapia, la durata del diabete e il valore del colesterolo LDL al baseline. Il fattore di gran lunga più importante nel predire la riduzione di HbA1c è risultato essere un valore di partenza di HbA1c superiore a 8.2% (probabilità 85 volte maggiore) rispetto ad una HbA1c minore o uguale a 7.3%. La probabilità di avere una riduzione di HbA1c di almeno 1.2% era del 68% più bassa per i pazienti con durata del diabete di oltre 13 anni rispetto a quelli con durata di 6 anni o meno. Valori di colesterolo LDL >73.7 mg/dl si associavano ad una minore probabilità di avere una riduzione marcata dell'HbA1c.

La tabella 7 mostra le caratteristiche della popolazione in studio in base ai terzili di riduzione del peso dopo i primi 6 mesi di terapia.

Tabella 7: caratteristiche della popolazione in studio in base ai terzili di riduzione del peso dopo i primi 6 mesi di terapia.

Caratteristiche	Classi	Terzili di riduzione del peso (Kg)			
		3.8 Kg o più	Da 1 Kg a 3.8 Kg	Meno di 1Kg	
N		202	239	174	
Sesso (%)	Donne	47	41.6	39.6	0.32
	Uomini	53	58.4	60.4	
Età (anni)		62.8±10.4	67.4±10.6	65.8±11.2	<0.0001
Durata del diabete (anni)		9.1±6.9	11.7±8.1	11.4±8.4	0.009
HbA1c (%)		8.2±1.6	8.4±1.7	8.2±1.8	0.49
Peso (Kg)		94.1±20.5	85.4±18.8	83.9±16.0	<0.0001
BMI (Kg/m²)		33.1±6.3	30.2±5.6	29.7±4.9	<0.0001
Colesterolo Totale (mg/dl)		184.3±49.3	174.7±45.6	167.3±38.6	0.003
Colesterolo LDL (mg/dl)		104.4±41.1	93.0±40.7	89.7±35.2	0.002
Colesterolo HDL (mg/dl)		46.3±11.8	48.3±13.9	48.0±11.1	0.29
Trigliceridi (mg/dl)		179.2±132.0	172.6±93.9	161.2±86.5	0.3

Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		145.4±21.9	142.9±18.4	142.8±21.9	0.41
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)		82.2±11.2	79.3±9.5	79.8±9.8	0.02
eGFR (ml/min/1.73 m ²)		73.8±31.7	66.9±28.9	67.5±32.5	0.05
Albuminuria (mg/l)		17.8±29.5	55.9±133.6	109.3±311.8	0.02
Schema terapeutico prima dell'avvio di semaglutide orale (%)	Solo OHA +solo dieta	53.3	59.5	57.3	0.52
	GLP-1 RA senza insulina	16.3	7.9	12.4	
	GLP-1 RA con insulina	22.8	24.6	19.1	
	Insulina/insulina +OHA	7.6	7.9	11.2	

La tabella mostra che un terzo dei pazienti aveva avuto nei sei mesi successivi all'avvio della terapia con semaglutide orale una riduzione del peso di 3.8 Kg o più e un terzo una riduzione compresa tra 1 e 3.8 Kg. I soggetti con maggiore riduzione del peso erano più giovani, con una minore durata del diabete, con livelli marcatamente più elevati di BMI e peso corporeo, valori più elevati di colesterolo totale e LDL, di pressione diastolica e valori più bassi di albuminuria.

Sono stati quindi indagati con una regressione logistica i fattori indipendenti associati ad una riduzione del peso di 3.8 Kg o più (tabella 8).

Tabella 8: fattori indipendenti associati ad una riduzione del peso di 3.8 Kg o più

Covariate	Classi	Odds Ratio	Intervalli di confidenza al 95%		p-value
BMI in terzili (Kg/m ²)	≤28.2	1.00			
	28.2-32.9	1.82	0.85	3.92	0.12
	>32.9	2.73	1.24	5.98	0.01
Durata del diabete in terzili	≤6 anni	1.00			
	6.1-13 anni	0.43	0.2	0.93	0.03
	>13 anni	0.30	0.12	0.76	0.01
Pressione arteriosa sistolica in terzili (mmHg)	≤130	1.00			
	130-150	0.42	0.19	0.96	0.04
	>150	0.58	0.24	1.41	0.23

Covariate testate nel modello: età, sesso, durata diabete, HbA1c, BMI, profilo lipidico, pressione arteriosa, eGFR, albuminuria, schema terapeutico precedente.

La tabella mostra che i fattori significativamente associati alla riduzione di peso di almeno 3.8 Kg erano valori di BMI superiori a 32.9 Kg/m², la minor durata del diabete e valori più bassi di pressione sistolica. In particolare, la probabilità di perdere oltre 3.8 Kg di peso era circa 3 volte maggiore per i soggetti con BMI superiore a 32.9 rispetto ai soggetti con BMI ≤28.2. Una durata del diabete di oltre 13 anni si associava invece

ad una probabilità più bassa del 70%, mentre valori di sistolica fra i 130 e i 150 mmHg si associavano ad una probabilità più bassa del 48%.

La tabella 9 mostra la percentuale di pazienti che dopo 6 mesi di terapia hanno raggiunto gli obiettivi della terapia definitivi dai trial registrativi.

Tabella 9: percentuale di pazienti che dopo 6 mesi di terapia hanno raggiunto gli obiettivi della terapia definiti nei trial registrativi

Endpoint	%
HbA1c <7.0%	47.9
HbA1c ≤6.5%	32.7
Riduzione peso ≥5%	28.9
Riduzione peso ≥10%	5.8
Riduzione HbA1c ≥1.0% + Riduzione peso ≥3%	28.4

La tabella mostra che quasi la metà dei pazienti raggiunge un valore target di HbA1c <7.0% a distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia con semaglutide orale, mentre un paziente su tre raggiunge il target più stringente (HbA1c ≤6.5%). Per quanto riguarda il peso corporeo, il 28.9% dei pazienti ottiene un calo ponderale di almeno il 5% e il 5.8% un calo di almeno il 10%. Oltre un quarto dei pazienti raggiunge il target congiunto di una riduzione di HbA1c di almeno l'1% e del peso di almeno il 3%.

La tabella 10 mostra i risultati dell'analisi multivariata che ha testato i fattori associati al raggiungimento del target congiunto.

Tabella 10: predittori del raggiungimento del target congiunto (riduzione HbA1c ≥1.0% + riduzione peso ≥3%).

Covariate	Classi	Odds Ratio	Intervalli di confidenza al 95%		p-value
Durata del diabete in terzili	≤6 anni	1.00			
	6.1-13 anni	0.31	0.12	0.77	0.01
	>13 anni	0.20	0.07	0.61	0.004
HbA1c in terzili (%)	<7.3%	1.00			
	7.3-8.2%	4.59	1.54	13.66	0.006
	>8.2%	8.77	3.10	24.79	<.0001
Trigliceridi in terzili (mg/dl)	≤114	1.00			
	114-171	1.40	0.55	3.6	0.48
	>171	2.96	1.14	7.7	0.03

La tabella mostra che la probabilità di raggiungere il target congiunto si riduce all'aumentare della durata del diabete. In particolare, una durata superiore a 13 anni si associa ad una riduzione dell'80% rispetto ad una durata di 6 anni o meno. D'altra parte, valori di HbA1c >8.2% si associano ad una probabilità di circa 9 volte superiore di raggiungere l'outcome rispetto ai soggetti con HbA1c inferiori al 7.3%, mentre la probabilità è di oltre 4 volte maggiore per valori di HbA1c fra 7.3% e 8.2%. Il raggiungimento del target congiunto è significativamente più alto anche per i pazienti con valori iniziali di trigliceridi superiori a 171 mg/dl.

Appendice: Disponibilità dati endpoint a T0, T6 e T12

	T0	T6	T12
HbA1c	1791	802	567
Peso	1766	630	500
BMI	1754	628	499
PAS	1447	470	416
PAD	1440	466	416
Colesterolo	1572	626	493
Trigliceridi	1575	645	499
HDL-colesterolo	1521	633	487
LDL-colesterolo	1532	623	482
Albuminuria	582	317	196
eGFR	1719	788	569

Realizzato grazie al contributo non condizionante di

