

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-148/V1/25082023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Wegovy®) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas

Fecha de publicación: 25 de agosto de 2023

Última fecha de corrección de erratas: 08 de febrero de 2024 (ver al final)

Introducción

La obesidad se define como una acumulación excesiva o una distribución anormal de la grasa corporal, que afecta a la salud¹. Se clasifica, principalmente, por el índice de masa corporal (IMC, kg/m²), que es un criterio con limitaciones² (Ver tabla 1), dado que no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa magra (MM) y masa grasa (MG), y siendo un mal indicador en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o gestantes³. Utilizando el porcentaje de masa grasa (MG), valores superiores a 25% en hombres y al 33% en mujeres se considera obesidad. Cuando no podemos medir la MG utilizamos el IMC o el perímetro de cintura (PC) (obesidad abdominal [≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres; en bipedestación y sobre la cresta ilíaca]).

Tabla 1. Clasificación de la obesidad según la OMS.

IMC (kg/m ²)	Estado nutricional
< 18,5	Bajo peso
18,5–24,9	Normo peso
25,0–29,9	Sobrepeso /Pre-obesidad
30,0–34,9	Obesidad Clase I
35,0–39,9	Obesidad Clase II
≥ 40	Obesidad Clase III

La obesidad se asocia con varias complicaciones relacionadas con la salud, entre las que destaca el aumento del riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares (CV) y ciertos

tipos de cáncer, que son algunas de las principales causas de muerte prematura en estos pacientes. Además, es un factor de riesgo bien establecido para otras afecciones graves que incluyen, entre otras, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, dislipemia, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, incontinencia urinaria, asma y esteatohepatitis no alcohólica^{4,5,6,7,8,9,10}.

La tasa de obesidad para los adultos españoles es mayor que la media de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) y la tasa para niños es de las más altas. En España, dos de cada tres hombres tienen sobrepeso y una de cada seis personas tiene obesidad. Uno de cada tres niños de edades comprendidas entre los 13 y 14 años tiene sobrepeso. La OCDE prevé que la proporción de adultos con sobrepeso aumente un 10% más en los próximos 10 años¹¹.

La prevalencia de sobrepeso estimada en la población adulta española (25–64 años) es del 39,3%; la de obesidad general el 22,8% entre los varones y el 20,5% entre las mujeres, y aumenta con la edad. La prevalencia de obesidad abdominal se estima en el 33,4%, mayor entre las mujeres (43,3%) que entre los varones (23,3%, y también aumenta con la edad. Las prevalencias de obesidad general y obesidad abdominal en España son altas, aunque con distribución desigual por comunidades autónomas. La comparación con datos precedentes plantea un aumento importante de la sobrecarga ponderal, lo que indica la necesidad de vigilancia sistemática y acciones integradas¹².

El abordaje principal de la obesidad y el sobrepeso es la prevención y la modificación del estilo de vida y hábitos poco saludables con medidas no farmacológicas, relacionadas con la dieta y el ejercicio.

En sujetos con un IMC ≥ 40 kg/m² o en formas menos graves de obesidad (IMC 35-40 kg/m²) con comorbilidades graves asociadas, en sujetos entre 18 y 60 años (individualizando adolescentes y edad avanzada) puede estar indicado la cirugía bariátrica¹³.

Respecto al tratamiento farmacológico, actualmente están autorizados Orlistat¹⁴ (inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales), liraglutida (LIRA)¹⁵ (un análogo acilado humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), semaglutida (SEMA)¹⁶ y la combinación de naltrexona y bupropión¹⁷ (un antagonista de los receptores opioides μ , y un inhibidor débil de la recaptación neuronal de la dopamina y la norepinefrina, respectivamente), esta última no comercializada en España (ver tabla 1 del anexo).

Semaglutida (Wegovy®)¹⁶

SEMA 2,4 mg está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un IMC de:

- ≥ 30 kg/m² (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso, ej., alteraciones de la glucemia (prediabetes o DM2), hipertensión arterial, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.

La dosis de mantenimiento de SEMA 2,4 mg por vía subcutánea (sc) una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis se debe escalar durante un período de 16 semanas hasta la dosis de mantenimiento, realizando aumentos de aproximadamente el doble de la dosis cada 4 semanas (0,25 – 0,5 – 1 – 1,7 – 2,4 mg). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, se debe considerar retrasar el escalado de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado. No existe suficiente evidencia que avale el uso de dosis de mantenimiento inferiores a 2,4 mg una vez a la semana. Debe interrumpirse el tratamiento en caso de no tolerarse la dosis de mantenimiento de 2,4 mg.

SEMA 2,4 mg está registrado en forma de pluma precargada una sola dosis y pluma precargada FlexTouch, en las dosis de 0,25; 0,5; 1; 1,7 y 2,4 mg.

Farmacología¹⁶

SEMA es un análogo del péptido similar al glucagón de tipo 1 (aGLP-1) que se une de forma selectiva al receptor de GLP-1, el objetivo del GLP-1 nativo, y lo activa.

GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, y el receptor de GLP-1 está presente en varias áreas del cerebro implicadas en la regulación del apetito.

SEMA organiza las contribuciones homeostáticas y hedónicas con función ejecutiva para regular la ingesta calórica, el apetito, la recompensa y la elección de alimentos.

Eficacia^{18,19,20,21,22,23,24}

El desarrollo clínico de SEMA 2,4 mg incluyó 4 ensayos clínicos pivotaes de fase IIIa (STEP 1-4) y un ensayo clínico de fase IIIb (STEP 5). Los estudios STEP 1-5 incluyeron aproximadamente un total de 5000 participantes, de los cuales 2804 recibieron SEMA 2,4 mg sc. Estos 5 ensayos clínicos, donde se evaluó la eficacia y seguridad de SEMA sc, tienen

un diseño y metodología muy similar, se trata de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos y multinacionales (excepto el STEP 3, realizado en Estados Unidos).

El STEP 8 fue un ensayo abierto que comparó SEMA 2,4 mg a la semana frente a LIRA 3,0 mg al día contra los correspondientes grupos de placebo emparejados.

La duración de los estudios STEP 1-4 y STEP 8 fue de 68 semanas, y del STEP-5 de 104 semanas. Todos los estudios contaron con 7 semanas adicionales sin tratamiento para evaluar la seguridad. Los tiempos de los ensayos incluyeron las 16 semanas de titulación de dosis.

Durante los estudios STEP 1, 2, 4 y 5, todos los pacientes siguieron una dieta con un déficit energético de 500 kcal/día y aumentaron la actividad física, un mínimo de 150 minutos por semana, durante todo el ensayo. Durante el estudio STEP 3, todos los pacientes recibieron terapia conductual intensiva (TCI) consistente en una dieta más restrictiva únicamente durante las primeras 8 semanas de aleatorización, aumento de la actividad física (200 min/sem) y asesoramiento conductual, con 30 visitas individuales.

Los criterios de inclusión para los estudios STEP 1, 3, 4, 5 y 8 fueron:

- Adulto con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso (hipertensión, dislipemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular).
- Historial de al menos un intento dietético fallido para perder peso corporal.

Los principales criterios de exclusión para los estudios STEP 1, 3, 4, 5 y 8 fueron:

- Hemoglobina glicada (HbA1C) $\geq 6,5\%$.
- Pérdida de peso corporal mayor a 5 kg en los 90 días previos al screening.
- En el estudio STEP-8, además de los anteriores, se excluyeron pacientes con DM1 y DM2.

En el STEP 2 los principales criterios de inclusión fueron:

- Adulto con $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$.
- Historial de al menos un intento dietético fallido para perder peso corporal.
- Diagnóstico de DM2.

En el STEP 2 los principales criterios de exclusión fueron:

- Tratamiento con algún medicamento para la diabetes distinto a metformina, sulfonilureas, iSGLT2, o glitazonas).
- Insuficiencia renal con TFG < 30 mL/min/1,73 m².
- Retinopatía o maculopatía diabética no controlada y potencialmente inestable.

La tabla 2 del anexo muestra un listado completo de criterios de inclusión y exclusión de los estudios STEP 1-5 y 8.

En los estudios STEP 1-3 y STEP 5 y 8 incluyeron 16 semanas de escalada de dosis hasta SEMA 2,4 mg, que se mantuvo hasta el final de tratamiento de cada estudio: hasta la semana 68 en los STEP 1-3 y 8 y hasta la semana 104 en el STEP 5.

Las variables principales (coprimarias) fueron:

- El cambio porcentual de peso corporal a las 68 semanas (STEP 1-4) y a las 104 semanas en STEP 5.
- El porcentaje de sujetos que en ese tiempo redujeron su peso corporal al menos un 5% (STEP 1-3, y 5).

Las variables secundarias incluyen la proporción de participantes que alcanzan una reducción $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$ de peso, cambio en el PC, cambio de presión arterial sistólica/diastólica, cambio de los niveles de colesterol total, cHDL, cLDL, cVLDL y triglicéridos, cambios en la HbA1c, entre otros. Un listado de las variables principales y secundarias se muestra en la tabla 3 del anexo.

Estudio STEP 1: Semaglutida en adultos con sobrepeso y obesidad (n=1961)¹⁹

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de SEMA 2,4 mg vs placebo, en combinación con una intervención sobre el estilo de vida, en personas con sobrepeso u obesidad sin DM2

Se incluyeron 1961 pacientes que fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir SEMA 2,4 mg o placebo.

La mayoría de los participantes eran mujeres (74,1%), de etnia caucásica (75,1%), con una edad media de 46 años, el peso medio de 105,3 kg, un IMC medio de 37,9 kg/m² y la media del PC de 114,7 cm. Un 43,7% tenían prediabetes y la mayoría (75,0%) tenían al menos una comorbilidad.

En el grupo SEMA, el 94,9% de los participantes completaron el estudio en comparación con el 93,0% del grupo placebo.

La reducción porcentual de peso, en la población por intención de tratar, fue de -14,9% con SEMA frente a -2,4% con placebo (diferencia de -12,4%; IC 95% -13,4 a -11,5; $p < 0,001$). Más pacientes con SEMA redujeron al menos un 5% su peso corporal (83,5% frente al 31,1%; $p < 0,001$).

La subpoblación de 140 participantes (todos de Estados Unidos), fue utilizada para evaluar la variable secundaria de apoyo “cambios en la composición corporal”. Mediante el uso de DEXA, se observó que el tratamiento con SEMA 2,4 mg sc, comparado con el placebo, resultaba en una disminución de la grasa corporal (-3,29%; IC95%: -4,94 a -1,65), en un aumento de la masa magra corporal (2,94%; IC95%: 1,40 a 4,49) y de una disminución de la grasa visceral (-1,98%; IC95%: -3,69 a -0,27). Estos resultados sugieren que la pérdida de peso corporal se puede atribuir principalmente a una reducción de tejido adiposo, incluida la grasa visceral.

El estudio STEP 1 dispone de una fase de extensión que incluyó 327 participantes que habían completado el tratamiento, a los que se les siguió durante un año tras la suspensión del mismo. En el período sin tratamiento desde la semana 68 hasta la semana 120, el peso corporal medio aumentó en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, para los pacientes tratados con SEMA 2,4 mg durante el período principal del ensayo, el peso se mantuvo un 5,6 % por debajo del valor inicial en comparación con el 0,1 % del grupo de placebo²⁵.

Estudio STEP 2: Control del peso en pacientes con DM2 (n=1210)²⁰

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la administración de SEMA 2,4 mg sc semanal vs SEMA 1,0 mg sc semanal (la dosis autorizada para el tratamiento de la DM2) y placebo en sujetos con sobrepeso u obesidad, y con DM2.

Se incluyeron 1210 pacientes, con DM2, que fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a recibir SEMA 2,4 mg, SEMA 1,0 mg o placebo. Hubo una escalada de dosis de 8 y 16 semanas para los grupos de SEMA 1,0 mg y 2,4 mg respectivamente.

Las mujeres representaban al 50,9% de los sujetos, el 62,1% eran de raza blanca, la edad media fue 55 años. El peso medio fue de 99,8 kg, el IMC medio 35,7 kg/m² y la media de PC 114,6 cm. La duración media de la DM2 de 8 años y la HbA1c basal media fue de 8,1%. Las características basales fueron similares entre ambos grupos.

En total, 1058 sujetos (87,4%) completaron el tratamiento con el fármaco del estudio, con proporciones comparables entre los grupos de tratamiento.

La reducción porcentual de peso fue de -9,6%, -7% y -3,4% para SEMA 2,4 mg, SEMA 1,0 mg y placebo respectivamente. La diferencia entre la dosis de 2,4 mg y placebo fue de -6,2% (IC95%: -7,3 a -5,2); $p < 0,001$. El porcentaje de pacientes que redujeron al menos un 5% su

peso corporal fue 67,4%, 57,1% y 30,2% para SEMA 2,4 mg, SEMA 1,0 mg y placebo respectivamente (OR SEMA 2,4 mg vs. placebo 4,9; IC95%: 3,6 a 6,6; $p < 0,0001$).

Estudio STEP 3: Control de peso con terapia conductual intensiva (n=611)²¹

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de SEMA 2,4 mg sc administrado semanalmente, como adyuvante a una TCI en sujetos con sobrepeso u obesidad.

Se incluyeron 611 pacientes, sin DM2, que fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir SEMA 2,4 mg o placebo.

La mayoría de los participantes fueron mujeres (81,0%) y de raza blanca (76,1%). El peso medio fue 105,8 kg, el IMC medio fue 38,0 kg/m² y el PC 113,0 cm. En el momento del screening el 75,8% tenía al menos una comorbilidad asociada al sobrepeso u obesidad.

La TCI consistió, en una dieta baja en calorías (1000-1200 kcal/día) durante las primeras 8 semanas de la aleatorización, recurriendo al empleo de sustitutos de comida. Posteriormente los participantes siguieron una dieta hipocalórica (1200-1800 kcal/día) basada en alimentos convencionales. En el momento de la aleatorización, se prescribió 100 minutos/semana de actividad física (repartido en 4-5 días), los cuales fueron aumentados 25 minutos cada 4 semanas, hasta alcanzar los 200 minutos/semana. Todos los sujetos recibieron 30 consultas individuales de terapia conductual a lo largo del estudio.

En total, 505 sujetos (82,7%) completaron el tratamiento con el producto del estudio y con proporciones comparables para el grupo de SEMA 2,4 mg (83,3%) y para el grupo de placebo (81,4 %).

La reducción porcentual de peso fue de -16,0% y -5,7% para SEMA 2,4 mg y placebo respectivamente. La diferencia entre la dosis de 2,4 mg y placebo fue de -10,3% (IC95%: -12,0 a -8,6); $p < 0,0001$. El porcentaje de pacientes que redujeron al menos un 5% su peso corporal fue 86,6% y 47,6% para SEMA 2,4 mg y placebo respectivamente (OR 6,1; IC95%: 4,0 a 9,3; $p < 0,0001$).

Estudio STEP 4: Control de peso mantenido (n=902)²²

Un total de 902 participantes recibieron SEMA sc semanal durante un período de pre-inclusión de 20 semanas junto con intervención en el estilo de vida (16 semanas de escalada de dosis, 4 semanas de mantenimiento de dosis), 803 participantes (89,0%), que alcanzaron la dosis de mantenimiento de 2,4 mg / semana de SEMA, fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a continuar 48 semanas más con SEMA 2,4 mg sc semanal o a cambiar a placebo. En ambos casos hubo una intervención en el estilo de vida de los participantes de dieta y ejercicio similar a la realizada en el resto de estudios STEP no intensivos.

En cuanto a las características basales de los participantes, el 79,0% eran mujeres, el 83,7% de raza blanca, la edad media era de 46 años. El peso medio fue 107,2 kg, el IMC medio 38,4 kg/m² y la media del PC 115,3 cm; el 46,8% tenía prediabetes. La mayoría (64,7%) tenía de 1 a 3 comorbilidades, siendo la dislipemia y la hipertensión las más prevalentes. Estas características fueron similares entre ambos grupos.

De los 803 sujetos aleatorizados en la semana 20, una mayor proporción de sujetos en el grupo de SEMA 2,4 mg (94,2%) completaron el tratamiento (definido como estar en tratamiento en la semana 68) en comparación con el grupo de placebo (88,4%).

Durante las primeras 20 semanas, el peso medio disminuyó un 10,6% hasta alcanzar un peso medio de 96,1 kg. Tras la aleatorización, la reducción porcentual de peso fue de -7,9% adicional para los que continuaron con SEMA y de +6,9% para los que cambiaron a placebo. La diferencia final fue de -14,8% (IC95%: -16,0 a -13,5; p<0,001).

Estudio STEP 5: Control de peso a largo plazo (n=304)²³

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo (2 años) de SEMA 2,4 mg sc administrado semanalmente en sujetos con sobrepeso u obesidad.

Se incluyeron a 304 pacientes, sin DM2, que fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir SEMA 2,4 mg o placebo.

En cuanto a las características basales de los sujetos, el 77,6% eran mujeres, el 93,1% de raza blanca, la edad media era de 47 años. El IMC medio fue de 38,5 kg/m², la media del PC 115,7 cm y el peso promedio de 106 kg; el 46,4% tenía prediabetes. Estas características fueron similares entre ambos grupos.

Un total de 282 pacientes (92,8%) completaron el estudio, la proporción fue mayor en el grupo de SEMA 2,4 mg (97,4%) que en el grupo placebo (88,2%).

La reducción porcentual de peso a la semana 104 fue de -15,2% y -2,6% para SEMA 2,4 mg y placebo respectivamente. La diferencia entre la dosis de 2,4 mg y placebo fue de -12,6% (IC95%: -15,3 a -9,8); p < 0,0001. El porcentaje de pacientes que redujeron al menos un 5% de su peso corporal fue 77,1% y 34,4% para SEMA 2,4 mg y placebo respectivamente (OR 5,0; IC95%: 3,0 a 8,4; p<0,0001).

Estudio STEP 8: Control de peso en comparación con liraglutida 3 mg (n = 338)

El objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de SEMA 2,4 mg semanal con LIRA 3,0 mg diaria en pacientes con obesidad o sobrepeso.

Los participantes fueron aleatorizados en un esquema 3:1:3:1 para recibir SEMA 2,4 mg (n=126) o el placebo correspondiente; o LIRA 3,0 mg (n=127) o el placebo correspondiente (n=85 para los grupos placebo agrupados), más dieta y actividad física.

En cuanto a las características basales de los participantes, la edad media fue de 49 años, 78,4% fueron mujeres, el peso corporal medio fue 104,5 kg, el IMC de 37,5 kg/m² y el PC de 113,3 cm. Alrededor de un tercio de los pacientes tenía prediabetes. Estas características fueron similares entre los grupos.

De los sujetos aleatorizados, el 86,5% asignados a SEMA 2,4 mg completaron el estudio en comparación con el 72,4% del grupo LIRA y el 82,4% del grupo placebo.

La pérdida de peso promedio fue del 15,8% en el grupo SEMA frente al 6,4% en el grupo LIRA (diferencia de -9,4%; IC95% -12,0 a -6,8; p<0,001). Las pérdidas de peso de ≥5% fueron de 87,2% en los tratados con SEMA 2,4 mg y de 58,1% en los tratados con LIRA 3 mg. Los participantes obtuvieron mayores probabilidades de alcanzar una pérdida ≥10, ≥15 y ≥20% con SEMA vs. LIRA (70,9% vs. 25,6%, [OR 6,3; IC95% 3,5 a 11,2]), (55,6% vs. 12,0%, [OR 7,9; IC95% 4,1 a 15,4]), (38,5% vs. 6,0%, [OR 8,2; IC95% 3,5 a 19,1]), respectivamente, todos con p<0,001 para todas las comparaciones.

Variables secundarias no confirmatorias y exploratorias

En cuanto a las variables secundarias no confirmatorias, los análisis en pacientes sin diabetes (es decir, STEP 1, 3 y 4) sobre el control glucémico fueron exploratorios y dieron como resultado una mayor reducción de la HbA1c con SEMA vs. placebo a las 68 semanas. STEP 1: -0,45% vs. -0,15%. STEP 3: -0,51% vs. -0,27%. En el STEP 4 no hubo diferencias respecto a la HbA1c. Se observó una mejoría en los lípidos en todos los estudios en comparación con placebo, excepto en el colesterol total en el STEP 2 y en el HDL en el STEP 3.

Respecto a los resultados informados por el paciente (PRO), se utilizaron cuestionarios SF-36 PF y IWQOL-Lite-CT PF como variables secundarias confirmatorias en los EC STEP 1 y 2. El SF-36 PF también fue evaluado en el STEP 3. El efecto de SEMA 2,4 mg vs. placebo en ambos PRO fue mayor y estadísticamente significativo en STEP 1 (SF-36 PF 1,80, IC del 95% 1,18 a 2,42; IWQOL-Lite-CT PF 9,43, IC del 95% 7,50 a 11,35) y STEP 2 (SF-36 PF 1,52, IC del 95% 0,44 a 2,61; IWQOL-Lite-CT PF 4,83, IC del 95% 1,79 a 7,86). Se observó una proporción mayor de sujetos que lograron mejoras clínicamente relevantes en la función física para ambos PRO en STEP 1 y 2, tratados con SEMA 2,4 mg vs placebo.

Análisis de subgrupos (STEP 1-4)¹⁸

Para investigar si hubo diferencias en la respuesta de eficacia a SEMA 2,4 mg en subpoblaciones, se realizó la evaluación del cambio desde el inicio en el peso corporal (%)

para subgrupos predefinidos (sexo, peso corporal al inicio, edad, tasa de filtración glomerular).

Los efectos de SEMA sobre el peso corporal fueron menos pronunciados en hombres y en pacientes con un mayor peso corporal al inicio. En el STEP 3 no se encontró interacción significativa en el análisis de subgrupos respecto al sexo (P interacción 0,70). Del mismo modo, se observó que aquellos pacientes con un peso inicial mayor al inicio obtuvieron pérdidas menores de peso. No obstante, la pérdida de peso alcanzada en todos los subgrupos evaluados es considerada clínicamente significativa.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

SEMA sc 2,4 mg administrado semanalmente ha mostrado ser eficaz como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, fundamentalmente en adultos con un IMC de ≥ 30 kg/m² ya que las personas con IMC menor estuvieron poco representadas en los estudios (12,6% de la población incluida). Las guías de la EMA recomiendan que, en el desarrollo clínico, se incluyan un número relevante de participantes con obesidad tipo II (IMC ≥ 35 kg/m²) y tipo III (IMC ≥ 40 kg/m²) para describir la magnitud del efecto de reducción de peso en estos subgrupos. En los estudios de SEMA, estos subgrupos fueron el 28,8% de los pacientes presentaron obesidad tipo II y el 26,1% obesidad tipo III. El 12,4% de los pacientes presentó un IMC < 30 kg/m². Los valores de IMC promedio de los distintos ensayos clínicos oscilaron entre 35,7 y 38,5 kg/m². Estas cifras entran dentro de lo razonable según las cifras de prevalencia de la obesidad²⁶.

Destaca que se incluyeron mayoritariamente mujeres (72%) y que las personas con ≥ 65 años estuvieron poco representadas, por lo que la experiencia clínica en este subgrupo es limitada. En cuanto a la eficacia y seguridad en pacientes con DM2, se dispone de información procedente de un solo ensayo clínico (STEP 2), en el que se excluyeron aquellos pacientes tratados con insulina, suponiendo una limitación respecto a esta población.

Las variables principales están de acuerdo con la guía de la EMA sobre evaluación clínica de los medicamentos utilizados para el control del peso (EMA/CHMP/311805/2014)²⁷ y consideran, fundamentalmente, la pérdida en kg y el IMC, sin informar sobre la distribución de la grasa corporal. Los cambios en la composición corporal sólo se han evaluado en un subestudio del ensayo STEP 1. Además, se incluyen variables secundarias de los resultados relacionados con el peso sobre parámetros asociados con el riesgo cardiovascular (HbA1c, presión arterial sistólica y niveles de lípidos), en línea con la guía. Sin embargo, estos parámetros son variables intermedias y actualmente no se dispone de información sobre reducción de eventos cardiovasculares. Se encuentra en curso un estudio cuyo objetivo es estudiar si SEMA reduce el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en pacientes sin diabetes con sobrepeso u obesidad y con enfermedad cardiovascular establecida (infarto

de miocardio, ictus previos o enfermedad arterial periférica sintomática)²⁸. Los resultados informados de los pacientes se definieron como criterios de valoración secundarios confirmatorios, pero no se ha estudiado el efecto de la pérdida de peso sobre comorbilidades como apnea del sueño, dolor articular, incontinencia urinaria, alteración de la fertilidad, depresión, ansiedad y limitaciones funcionales, que son de gran importancia.

En los ensayos clínicos de SEMA se ha estudiado la dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana. Por lo tanto, no hay evidencia suficiente que apoye una dosis de mantenimiento más baja.

Una limitación relevante de los estudios de SEMA es la ausencia de información sobre la evaluación de la adherencia a una dieta y un aumento de la actividad física, a pesar de que dichas medidas se consideran complementarias al tratamiento para el control del peso. Únicamente se informa sobre este aspecto en el estudio STEP-1, evidenciando un mayor registro dietético y aumento de la actividad física en el grupo de SEMA 2,4 mg en comparación con el grupo placebo. A este respecto, señalar que la diferencia en la actividad física al final del periodo de estudio fue de 60 minutos a la semana en el grupo de SEMA 2,4 mg. Si bien la pérdida de peso registrada no puede justificarse únicamente por una mayor adherencia a estas medidas, un mejor cumplimiento favorecerá el proceso de pérdida de peso. Así, la ausencia de datos de adherencia en los diferentes estudios dificulta la completa valoración del impacto en la pérdida de peso ejercida por SEMA 2,4 mg y por el placebo.

En el estudio STEP 8, cabe destacar que fue un ensayo abierto cuya limitación más relevante se refiere al manejo de los participantes que no toleraban la dosis de mantenimiento de SEMA 2,4 mg. Por un lado, mientras que las personas aleatorizadas a recibir SEMA podían reducir la dosis a 1,7 mg/semanales, los participantes que no toleraban LIRA 3,0 mg debían interrumpir el tratamiento y reiniciarlo, a criterio del investigador, titulando de nuevo la dosis. Estas disminuciones de la dosis para SEMA o interrupciones del tratamiento con LIRA se ajustan a las recomendaciones descritas en las fichas técnicas de ambos medicamentos. Esto podría haber conllevado que más participantes del grupo LIRA suspendieran permanentemente el tratamiento en comparación con el grupo SEMA. Por otro lado, la pérdida de peso alcanzable con LIRA pudiera haberse visto afectada ya que los participantes habrían continuado el tratamiento durante un período de tiempo más corto, obteniendo así menos beneficios e introduciendo un sesgo potencial en las comparaciones de ambos tratamientos. Los datos faltantes debido a discontinuaciones de tratamiento fueron tenidos en cuenta en el análisis de sensibilidad, su resultado fue consistente con los resultados del análisis principal.

Evaluaciones por otros organismos

En la fecha de redacción de este informe de posicionamiento terapéutico se han localizado las siguientes evaluaciones:

- NICE del Reino Unido²⁹: acordó que la SEMA como una opción para el control del peso, junto con una dieta baja en calorías y una mayor actividad física, cuando forma parte de un seguimiento multidisciplinar que fortalezca la adherencia y durante un máximo de 2 años, podría recomendarse para adultos con al menos 1 comorbilidad relacionada con el peso y:

- un IMC de al menos 35,0 kg/m², o
- excepcionalmente, un IMC de 30,0 kg/m² a 34,9 kg/m² y que cumplen los criterios para derivación a servicios especializados de control de peso.

Se debe considerar suspender la SEMA en el caso de una pérdida de peso menor del 5% del peso inicial después de 6 meses de tratamiento.

- CATDH de Canadá³⁰: el criterio de reembolso fue SEMA 2,4 mg como adyuvante a una dieta reducida en calorías e incremento de la actividad física en adultos con un IMC \geq 35 kg/m² y prediabetes.

Seguridad^{16,18}

La evaluación de la seguridad se basa en los datos de los 4 estudios pivotaes de fase IIIa, en los cuales se expusieron 3052 sujetos a SEMA 2,4 mg (2650 a la dosis de 2,4 mg y 402 a la dosis de 1,0 mg) y 1529 a placebo.

La proporción de sujetos con eventos adversos (EA) (88,5 vs. 83,6%), eventos adversos de especial interés (SAE) (9,3 vs. 6,4%) y EA graves (9,9 vs. 6,9%) fue mayor en el grupo de SEMA comparado con placebo. Del mismo modo, la proporción de sujetos con EA que tuvieron como consecuencia la discontinuación permanente del tratamiento fue mayor en el grupo de SEMA (5,7 vs. 3,0%), debido a EA gastrointestinales.

Los EA que con mayor frecuencia se observaron fueron alteraciones gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos generales, reacciones en el lugar de administración, y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Los EA gastrointestinales notificados en un \geq 5% de los sujetos y que fueron más frecuentes en el grupo de SEMA fueron: náusea (38,3 vs. 14,0%), diarrea (26,8 vs. 14,3%), estreñimiento (21,8 vs 10,2%), vómitos (21,8 vs. 5,7%), dolor abdominal (8,4 vs 4,0%), dispepsia (7,6 vs. 2,7%), dolor abdominal superior (7,1 vs. 3,6%), eructos (6,5 vs 0,4%), distensión abdominal (6,3 vs. 4,3%) y flatulencia (5,3 vs. 3,7%). Estos tipos de EA son conocidos de la SEMA y de otros aGLP-1, pero su incidencia es mayor que los observados con dosis inferiores de los aGLP-1 utilizadas en el tratamiento de la DM2. Sin embargo, el mismo patrón se observó cuando se compararon los grupos placebo. En comparación con LIRA, los EA gastrointestinales fueron notificados por el 84,1% en el grupo SEMA 2,4 mg y por el 82,7% en el grupo LIRA 3,0 mg.

En resumen, los EA gastrointestinales fueron notificados más frecuentemente en el grupo de SEMA que el placebo, 72,9 vs. 47,1% respectivamente. La mayoría fueron de gravedad leve o moderada, con comienzo durante el período de escalado de la dosis y generalmente desaparecen con el tiempo.

Respecto a los EA en el sistema nervioso notificados en un $\geq 5\%$ de los sujetos y que fueron más frecuentes en el grupo de SEMA fueron: cefalea (12,8 vs. 8,7%) y mareos (6,8 vs. 3,3%).

En cuanto a los EA generales y los relacionados con el lugar de administración, se observó una pequeña diferencia y siendo algo mayor en el grupo de SEMA comparado con placebo. Esta pequeña diferencia se debe fundamentalmente a la fatiga (10,6 vs. 5,1%).

Durante los ensayos clínicos se notificaron 8 muertes, 6 en el grupo de SEMA y 2 en el grupo placebo. Representando una baja proporción: 0,1 y 0,2% para SEMA y placebo respectivamente.

Los EA graves fueron notificados más en el grupo de SEMA (9,3%) comparado con el grupo placebo (6,4%), debido principalmente a trastornos relacionados con la vesícula biliar y EA gastrointestinales.

EA de especial interés

En los participantes del estudio STEP 2 (todos con DM2) se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2% (0,1 acontecimientos/paciente año) de los sujetos tratados con SEMA en comparación con el 2,5% (0,03 acontecimientos/paciente año) de los sujetos tratados con placebo. La hipoglucemia con SEMA se observó tanto con el uso simultáneo de sulfonilurea como sin él. Un episodio (0,2% de los pacientes, 0,002 acontecimientos/paciente año) se notificó como grave en un sujeto no tratado de forma simultánea con una sulfonilurea. El riesgo de hipoglucemia se incrementó cuando SEMA se usó con una sulfonilurea.

Respecto a los EA hepáticos, se notificó colelitiasis en el 1,6% y provocó colecistitis en el 0,6% de los pacientes tratados con SEMA. Se notificaron colelitiasis y colecistitis en el 1,1% y el 0,3%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo.

La pérdida de cabello se observó más en el grupo de SEMA que en grupo placebo, 3,3% vs. 1,4%. Aquellos participantes con una pérdida de peso $\geq 20\%$ fueron los que más notificaron este EA. La pérdida de cabello en relación con la pérdida de peso ha sido notificada en otros estudios y es común en otros tratamientos del control del peso. Los acontecimientos fueron principalmente de intensidad leve y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían en tratamiento.

En los ensayos clínicos de fase IIIa, se observó que la proporción de sujetos con un aumento de la frecuencia cardíaca desde el valor inicial ≥ 10 lpm en cualquier punto durante el periodo de tratamiento fueron del 67,0% en el grupo de SEMA frente al 50,1% en el grupo de placebo.

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación notificada en ensayos clínicos en fase IIIa fue del 0,2% para SEMA y $< 0,1\%$ para placebo, respectivamente.

En un ensayo clínico previo de 2 años se investigó SEMA 0,5 mg y 1 mg frente a placebo en 3297 pacientes con DM2, alto riesgo cardiovascular, diabetes de larga duración y mal control de la glucemia. En este ensayo, se produjeron acontecimientos adjudicados de complicaciones de la retinopatía diabética en más pacientes tratados con SEMA (3,0%) en comparación con placebo (1,8%). Esto se observó en pacientes con retinopatía diabética conocida y tratados con insulina. La diferencia de tratamiento apareció pronto y persistió a lo largo del ensayo. En el STEP 2, se notificaron trastornos en la retina en el 6,9% de pacientes tratados con SEMA, el 6,2% de los pacientes tratados con SEMA 1 mg y el 4,2% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de estos acontecimientos se notificaron como retinopatía diabética (4,0%, 2,7% y 2,7% respectivamente) y retinopatía no proliferativa (0,7%, 0% y 0% respectivamente). Para evaluar este EA, actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado dedicado para evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento con SEMA 1,0 mg en el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética cuando se agrega al cuidado estándar en sujetos con DM2 .

En los estudios de fase IIIa se notificaron EA de neoplasmas malignos en una proporción similar de sujetos para SEMA 2,4 mg (1,1%) y placebo (1,1%). No hubo desequilibrios aparentes entre SEMA 2,4 mg y placebo en los tipos de neoplasias malignas notificados. No se informaron eventos de cáncer de páncreas ni carcinoma medular de tiroides.

Respecto a la formación de anticuerpos, en los estudios STEP 1 – 2, la proporción de sujetos con un resultado positivo en el análisis de anticuerpos antiseagulada en cualquier punto temporal posterior al inicio del ensayo fue baja (2,9%) y al final del ensayo ningún paciente presentó anticuerpos neutralizantes antiseagulada o anticuerpos antiseagulada con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno. Durante el tratamiento, las altas concentraciones de SEMA podrían haber disminuido la sensibilidad de los ensayos, por lo que no puede excluirse el riesgo de resultados falsos negativos. Sin embargo, la presencia de anticuerpos fue transitoria y sin repercusión aparente en la eficacia y la seguridad en los sujetos que dieron positivo a anticuerpos durante y después del tratamiento.

En el análisis de subgrupos (sexo, edad y función renal), no se observaron diferencias entre hombre y mujeres, sin embargo, los EA gastrointestinales se notificaron más frecuentemente en los sujetos del subgrupo 65 a < 75 años y en sujetos con insuficiencia renal moderada. Respecto a la raza y región si hubo diferencias remarcables: 2% en África, 24% en Europa y 44% en Asia. No hay una explicación clara para esas diferencias regionales,

podría ser debido a diferencias culturales en cómo los EA gastrointestinales son percibidos y notificados en las distintas regiones.

En general, el perfil de seguridad de SEMA sc 2,4 mg una vez a la semana para controlar el peso parece similar al de otros aGLP-1. Sin embargo, la incidencia de EA gastrointestinales parece mayor que en estudios previos con aGLP-1. Aunque, el mismo patrón fue observado cuando se compararon los grupos placebo. Además, se identificaron varios EA nuevos (pérdida de cabello, mareos, cefalea, hipotensión, hipotensión ortostática) que se incluyeron en la ficha técnica. La mayoría de los EA gastrointestinales fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Se notificó un episodio de hipoglucemia en un sujeto con diabetes no tratado simultáneamente con sulfonilurea. No hay experiencia con SEMA 2,4 mg en pacientes con DM2 con retinopatía diabética no controlada o potencialmente inestable. No se recomienda el tratamiento con SEMA 2,4 mg en pacientes con DM2 con retinopatía diabética no controlada o potencialmente inestable.

No se identificaron casos de carcinoma medular de tiroides durante el desarrollo de los ensayos. De forma similar a lo que ocurre con otros agonistas GLP-1, también se observó efecto carcinogénico en roedores, no evidenciado en los ensayos clínicos. Sin embargo, la duración de la exposición es relativamente corta en relación a la latencia esperada para el desarrollo de carcinoma medular de tiroides y en relación a un posible tratamiento a largo plazo debido a la cronicidad de la enfermedad. El carcinoma de páncreas se considera un riesgo potencial incluido en el plan de gestión de riesgos.

Valoración del beneficio clínico

Los datos de los distintos ensayos clínicos disponibles indican que SEMA 2,4 mg sc es eficaz como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso. Solo uno de los ensayos (STEP 2) se realizó en población con DM2, en el cual el 51% fueron mujeres, un 53,6% tenían un IMC < 35 kg/m², y excluyendo aquellos pacientes tratados con insulina. Los ensayos STEP 1, 3, 4, 5 y 8 se realizaron en una proporción mayor de mujeres sin diabetes, con una edad media de 46,5 años y con obesidad (IMC ≥30 kg/m²). Los pacientes con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m² a <30 kg/m²) estuvieron infrarrepresentados.

La diferencia observada a favor de SEMA 2,4 mg vs. placebo respecto al cambio en el peso corporal fue 12,4, 10,3 y 12,6%, para los estudios STEP 1, 3 y 5, respectivamente. En el estudio STEP 2 la diferencia a favor de SEMA 2,4 mg fue del 6,2%.

Respecto a la otra variable coprimaria, el Odds Ratio del porcentaje de pacientes que alcanzaron una pérdida de peso ≥ 5% fue 11,2, 6,1, 5,0 para los estudios STEP 1, 3 y 5, respectivamente. En el estudio STEP 2 el Odds Ratio fue 4,8. Los resultados de ambas variables coprimarias fueron estadísticamente significativos.

En los estudios STEP 1-3 y 5, al final del tratamiento, la pérdida de peso fue superior y clínicamente significativa en comparación con el placebo. En el STEP 2, la pérdida de peso en pacientes con DM2 fue 9,6%, aproximadamente la mitad que en los otros ensayos que incluyeron pacientes sin diabetes. Aunque la pérdida de peso se acompaña de mejoras en la presión sistólica y en parámetros glucémicos, el beneficio CV de SEMA 2,4 mg todavía no ha sido demostrado mediante estudios diseñados para evaluar específicamente el beneficio CV. Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico para evaluar la reducción del riesgo cardiovascular con SEMA en pacientes sin diabetes que presentan sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular establecida²⁷.

En el STEP 4, los pacientes que cambiaron a placebo tras 20 semanas de tratamiento con la dosis de mantenimiento de SEMA 2,4 mg sufrieron un aumento en el peso corporal constante, aunque el valor medio observado fue inferior en la semana 68 respecto al valor basal en el inicio del tratamiento. Esta recuperación del peso se apreció también en la fase de extensión del estudio STEP 1, al año de la discontinuación del tratamiento de SEMA 2,4 mg los pacientes recuperaron dos terceras partes del peso perdido. Por lo tanto, esto sugiere que el tratamiento con SEMA 2,4 mg para la pérdida de peso sería un tratamiento crónico.

En el ensayo STEP 5, que tuvo una duración de 104 semanas, la pérdida de peso alcanzó su máximo entre las semanas 60 y 68, después de un pequeño aumento del peso, por lo que se observó un efecto meseta en el cual el peso se estabilizó hasta la finalización del estudio.

La pérdida de peso observada con SEMA 2,4 mg fue valorada mediante el porcentaje de respondedores en variables categóricas según una pérdida de peso corporal $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ (confirmatorias), y $\geq 20\%$ (exploratoria). Teniendo en cuenta los resultados de los estudios STEP 1, 2 y 3, tras 68 semanas de tratamiento, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes que lograron una reducción del peso corporal de al menos un 5% desde el inicio. Estas diferencias entre los grupos de SEMA 2,4 mg y el grupo placebo varió entre el 39,0% y el 52,4% en los pacientes sin DM2, mientras que en los pacientes con DM2 la diferencia entre los grupos SEMA 2,4 mg y placebo fue del 37,2%. Respecto a la pérdida de peso corporal de al menos un 10% desde el inicio, la diferencia entre los grupos de tratamiento varió entre el 48,3 y el 54,1% en los pacientes sin DM2, en aquellos con DM2 la diferencia fue del 34,3%. La pérdida del 5% del peso a los 12 meses es considerada, en la guía de la EMA sobre evaluación clínica de los medicamentos utilizados para el control del peso, un criterio de eficacia válido y en el que se empieza a observar relevancia clínica. Esta relevancia sería mayor con porcentajes de pérdida de peso mayor o igual al 10%.

Discusión

SEMA 2,4 mg vía sc (Wegovy ®) está autorizado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un IMC de ≥ 30 kg/m² (obesidad), o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

SEMA 1,0 mg ya estaba comercializada para el tratamiento de adultos con DM2 por vía subcutánea (sc) (Ozempic®)³², al igual que otros aGLP-1, y por vía oral (Rybelsus®)³³.

Durante el desarrollo clínico de SEMA 2,4 mg, su eficacia y seguridad ha sido evaluada a través de 5 estudios de fase III, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo y un estudio abierto comparado con LIRA, siempre como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso.

Los estudios STEP 1, 3, 4, 5 y 8 fueron realizados en pacientes con obesidad o con sobrepeso y presencia de al menos una comorbilidad relacionada, pero sin DM2. El estudio STEP 2 se realizó en pacientes con obesidad o sobrepeso con DM2. En este estudio los participantes debían tener un nivel de HbA1c entre 7 y 10%. El hecho de que el estudio excluyera pacientes en tratamiento concomitante con insulina, dificulta la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica. Exceptuando el STEP 8, todos los estudios presentaron un diseño similar, pero con características propias de cada uno de ellos (duración, criterios de inclusión/exclusión en relación a la DM2, estudios de retirada, aleatorización, estudios con/sin TCI) que han permitido obtener datos en distintas situaciones.

Las variables principales coprimarias fueron el cambio porcentual de peso desde el inicio hasta el final del estudio y el porcentaje de sujetos que redujeron su peso corporal al menos un 5%. Estas variables se ajustan a la guía de la EMA sobre evaluación clínica de los medicamentos utilizados para el control del peso (EMA/CHMP/311805/2014).

En los estudios STEP 1, 2, 3, 4 y 5 se observó que los participantes del grupo SEMA 2,4 mg disminuían su peso corporal en $\geq 5\%$ de manera significativa y consistente durante el tiempo de tratamiento 68 semanas y de 104 semanas en el caso del STEP 5. Las diferencias de reducción porcentual de peso comparando SEMA 2,4 mg y placebo fueron de -12,4% (IC 95%: -13,4 a -11,5), -6,2% (IC 95%: -7,3 a -5,2), -10,3% (IC 95%: -12 a -8,6), -14,8 (IC 95%: -16,0 a -13,5), -12,5 (IC 95%: -15,3 a -9,8), para los STEP 1-5 respectivamente. En comparación con LIRA (STEP 8), este resultado fue de -15,8% con SEMA 2,4 mg y de -6,4% LIRA 3,0 mg (diferencia -9,4; IC95%: -12,0 a -6,8). En los pacientes con DM2 (STEP 2), se observó que el efecto en la pérdida de peso es menor que los observados en los estudios con pacientes sin DM2, aproximadamente la mitad. No obstante, la pérdida fue estadísticamente significativa frente a placebo. La reducción de peso con SEMA 2,4 mg de -9,64% es mayor que el alcanzado con la dosis de SEMA 1 mg -6,99%.

La relevancia clínica de la pérdida de peso con SEMA 2,4 mg fue respaldada por la evaluación de la respuesta categórica en la pérdida de peso corporal del $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ (confirmatoria) y $\geq 20\%$ (exploratoria). Los resultados a las 68 semanas, en los estudios STEP 1, 2 y 3, muestran una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de SEMA y placebo, en el porcentaje de pacientes que lograron una reducción de al menos un 5% en su peso corporal inicial. Esta diferencia varió entre el 39,0% y el 52,4% en pacientes sin diabetes tipo 2 (DM2), mientras que en los pacientes con DM2 la diferencia fue del 37,2%. En cuanto a la pérdida de peso de al menos un 10% desde el inicio, las diferencias entre los grupos de tratamiento variaron entre el 48,3% y el 54,1% en pacientes sin DM2, y en aquellos con DM2 la diferencia fue del 34,3%. En cuanto a la pérdida de peso de al menos un 15% desde el inicio, las diferencias entre los grupos de tratamiento variaron entre el 42,6% y el 43,1% en pacientes sin DM2, y en aquellos con DM2 la diferencia fue del 20,7%. La guía de la EMA sobre evaluación clínica de medicamentos para el control del peso considera que una reducción del 5% del peso a los 12 meses es un criterio válido para evaluar la eficacia. La pérdida de peso alcanzada para este medicamento se consideró clínicamente relevante 18. Esta relevancia aumentaría cuando se alcanza una pérdida de peso mayor o igual al 10%.

Las características demográficas de los participantes estuvieron generalmente equilibradas en los distintos grupos de los ensayos clínicos. El peso medio de los participantes del STEP 2 (con DM2) fue de 100 kg, mientras que en el resto de estudios fue de unos 106 kg. En este estudio (pacientes con DM2), el 50% fueron mujeres. Sin embargo, en el resto de estudios hubo una representación de mujeres mayor (alrededor del 71 %) que no es representativa de la prevalencia real en España (61,40% de los hombres y 46,10% de las mujeres)³⁴. Tanto en los pacientes con diabetes (STEP 2) como en los que no tienen diabetes (STEP 1 y 4), la eficacia de SEMA 2,4 mg ha sido mayor en mujeres que en hombres, aunque este efecto no se observó en el estudio STEP 3 (no se dispone de este análisis para los estudios STEP 5 y 8).

La edad media de los pacientes fue de 46 años, y de 55 años en los pacientes con diabetes del estudio STEP 2. El 90% de los participantes era menor de 65 años, y únicamente se incluyeron 36 pacientes mayores de 75 años. Los pacientes de edad igual o mayor a 65 estuvieron infrarepresentados en los estudios en relación con la población de personas con sobrepeso y obesidad en España. Además, la experiencia clínica en pacientes de ≥ 75 años de edad es limitada y no se puede excluir una mayor sensibilidad en algunas personas de mayor edad. Del mismo modo ocurre con los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave. Por lo que no se recomienda el uso de SEMA 2,4 mg en estas poblaciones.

Por otra parte, el efecto adicional del TCI en el STEP 3 podría considerarse modesto, cuando se comparan los resultados del STEP 1 y STEP 3, los IC 95% prácticamente se solapan.

Un subestudio del STEP 1 evaluó la composición corporal, mostrando una reducción estadísticamente significativa de masa grasa total (-7,0 kg; IC95%: -9,8 a -4,2) y de grasa visceral -0,3 kg (IC95%: -0,4 a -0,1).

SEMA 2,4 mg demostró la eficacia independientemente de la edad, sexo, raza, etnia, peso corporal al inicio, IMC, presencia de DM2 y nivel de la función renal. Existieron variaciones en la eficacia dentro de todos los subgrupos. Se observó una pérdida de peso relativamente mayor en las mujeres y en los pacientes sin DM2, así como en los pacientes con un peso corporal inicial más bajo frente a uno más alto.

En relación a la ganancia de peso después de suspender el tratamiento, esta información proviene de la extensión de los estudios STEP 1 y STEP 4. La extensión del estudio STEP 1 indica que, tras un año de seguimiento y después de interrumpir el uso de SEMA 2,4 mg junto con la intervención en el estilo de vida, los participantes recuperaron dos tercios de su pérdida de peso previa, y se observaron cambios similares en las variables cardiometabólicas. Asimismo, los datos del estudio STEP-4 evidencian una recuperación rápida del peso perdido en aquellos participantes que cambiaron de SEMA 2,4 mg a placebo después de 20 semanas. Estos hallazgos destacan la cronicidad de la enfermedad y sugieren la necesidad de un tratamiento continuado de la obesidad para mantener las mejoras en el peso y la salud.

Respecto a la mejora del control glucémico, en los estudios con pacientes sin DM2 (STEP 1,3), se observó una mejora del control glucémico, algunos pacientes con prediabetes mejoraron a normoglucemia (STEP 1: 84,1 vs. 47,8%, y STEP 3: 89,5 vs. 55%; SEMA vs. placebo respectivamente). En pacientes con diabetes (STEP 2), la diferencia estimada del HbA1c frente a placebo fue de -1,23% (IC 95%: -1,42 a -1,05), aunque no hay un beneficio adicional en la disminución de HbA1c entre las dosis de SEMA 1 mg y 2,4 mg.

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), los resultados reportados por los pacientes (PRO), mediante los cuestionarios SF-36 y IWQOL-Lite-CT, fueron analizados como variables secundarias confirmatorias. Las diferencias entre los tratamientos fueron estadísticamente significativas, pero fueron pequeñas y la relevancia clínica de estas diferencias no pudo ser demostrada.

Se dispone de un metaanálisis en red (MA) donde se compara los distintos medicamentos para controlar el peso en pacientes con obesidad o sobrepeso³⁵. En este MA, la reducción de peso respecto al inicial fue de 7,97% para fentermina/topiramato, 5,76% para los aGLP1, 4,11% con naltrexona/bupropión, 3,16% con orlistat. El MA concluye que fentermina-topiramato y los agonistas del receptor GLP-1 demostraron ser los mejores para reducir el peso en adultos con sobrepeso y obesidad como complemento de la modificación del estilo de vida. SEMA, en un análisis post-hoc, mostró una pérdida de peso mayor que los otros fármacos investigados. Por otro lado, las asociaciones de fentermina-topiramato y la naltrexona-bupropión mostraron una mayor incidencia de eventos adversos.

Únicamente se dispone de un ensayo abierto de SEMA 2,4 mg frente a LIRA 3,0 mg. En los resultados de este estudio abierto (STEP 8) se observa que las pérdidas obtenidas con SEMA

2,4 mg son mayores a las obtenidas con LIRA 3,0 mg. El estudio clínico STEP 8 presentó limitaciones importantes, como la falta de cegamiento al ser un ensayo abierto, el diferente manejo de las dosis entre los grupos de tratamiento, lo que podría haber llevado a una mayor interrupción del tratamiento en el grupo LIRA, y la posible influencia de estas interrupciones y ajustes de dosis en la pérdida de peso alcanzable con LIRA, pudiendo haber introducido un sesgo potencial en las comparaciones entre ambos tratamientos.

En cuanto al perfil de seguridad de SEMA 2,4 mg, los EA notificados con más frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, como náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos. Estos tipos de EA son bien conocidos para la SEMA y los a-GLP-1 en general. Las incidencias de estos EA son mayores que los observados con dosis menores utilizadas en pacientes con DM2. Sin embargo, el mismo patrón fue observado cuando se compararon los grupos placebo. La tasa de trastornos gastrointestinales con SEMA 2,4 mg fue alrededor de un 8% mayor (246,3 frente a 227,9 eventos por 100 años-paciente de exposición) en comparación con LIRA.

Una revisión sistemática con metaanálisis de 76 ensayos clínicos aleatorizados (103.371 pacientes), mostró que el uso de agonistas de receptores de la GLP-1 se asoció con un mayor riesgo de enfermedades biliares o de la vesícula biliar. En concreto, en los ensayos de pérdida de peso ($n = 13$; se observó un RR, 2,29; IC del 95 %, 1,64-3,18). Los hallazgos sugieren que el riesgo es mayor sobre todo en las dosis altas utilizadas en el tratamiento de la obesidad³⁶. La patología biliar está mayormente asociada a la pérdida rápida y manifiesta de peso³⁷.

Durante los estudios se identificaron nuevos EAs: pérdida de cabello, mareos, cefalea, hipotensión, hipotensión ortostática, cálculos biliares/colelitiasis, hipoglucemia en pacientes con DM2 con el uso o no de sulfonilureas, retinopatía diabética en pacientes con DM2.

Actualmente no se dispone evidencia de SEMA 2,4 mg en pacientes tratados con otros productos para el control de peso, en DM1, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave e insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase IV.

Conclusión

Los datos de eficacia y seguridad de SEMA 2,4 mg semanal, asociado a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física proceden de ensayos clínicos realizados en una población adulta, sin diabetes, mayoritariamente en mujeres (71,6%), con un peso medio de 106 kg y un IMC medio en los distintos ensayos de entre 35,9 – 38,0 kg/m², siendo el 90% menores de 65 años.

En los distintos ensayos clínicos, SEMA 2,4 mg ha demostrado superioridad estadística frente al placebo en las variables principales (coprimarias):

- Cambio porcentual de peso corporal a las 68 semanas comparado con el peso corporal, siendo la diferencia entre los grupos SEMA 2,4 mg vs. Placebo: 12,4; 6,2; 10,3 y 14,8 % para los estudios STEP 1-4 respectivamente. Y a las 104 semanas 12,6% en el STEP 5.
- El porcentaje de sujetos que en ese tiempo redujeron su peso corporal al menos un 5%, siendo el Odds Ratio entre los grupos SEMA 2,4 mg vs. Placebo: 11,2; 4,8; 6,1 y 5% para los estudios STEP 1-3 y 5, respectivamente.

La pérdida de peso se detiene entre las semanas 60 – 68 de tratamiento y, tras un ligero repunte, el peso se estabiliza. Si se retira SEMA 2,4 mg, se produce una recuperación de peso y, al año, se recupera una gran parte del peso perdido. Por lo tanto, se requiere un tratamiento continuo con SEMA 2,4 mg para mantener las mejoras en el peso. Sin embargo, se desconocen los efectos adversos a largo plazo por la administración crónica de SEMA a la dosis de mantenimiento de 2,4 mg.

En general, el perfil de seguridad de SEMA 2,4 mg sc una vez por semana es similar a lo observado con el uso de otros aGLP-1, aunque la incidencia de EA gastrointestinales fue mayor con SEMA 2,4 mg comparado con otros análogos de GLP-1 estudiados para el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, el mismo patrón fue observado cuando se compararon los grupos placebo. Por otro lado, los EA gastrointestinales son transitorios y disminuyen con el tiempo. También se han identificado nuevos EA como pérdida de cabello, mareos y cefaleas. Asimismo, se ha observado un mayor riesgo de desarrollar complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes con retinopatía diabética tratados con SEMA.

En la actualidad, las opciones farmacológicas para la pérdida de peso son escasas, los agonistas del receptor GLP-1 demostraron ser los más eficaces. En el estudio STEP 8 se observó que el tratamiento con SEMA una vez por semana durante 68 semanas produjo una reducción del peso corporal superior y clínicamente significativa en comparación con la LIRA.

SEMA 2,4 mg oral, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, se considera una alternativa de tratamiento para el control de peso tras fracaso a intentos basados en la modificación de hábitos dietéticos y ejercicio. La mayor evidencia disponible se encuentra en pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² (obesidad) y en menores de 65 años. Actualmente no se encuentra establecida la seguridad de SEMA 2,4 mg sc a largo plazo, si bien se requiere una administración crónica para mantener las mejoras en el peso.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Federación Española de Diabetes (FEDE), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Nacional para Personas Obesas y el Tratamiento de la Obesidad (ASEPO), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Fundación Internacional de la Artrosis (OAFI) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas			
Nombre	Wegovy® (SEMA)	Saxenda® (LIRA)	Orlistat
Presentación	0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg solución inyectable	6 mg/ml solución inyectable	120 mg por cápsula
Posología	2,4 mg semanal	3 mg una vez al día	1 cápsula, 3 veces al día
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: Cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, cansancio.</p> <p>Frecuentes: Complicaciones de la enfermedad ocular diabética (retinopatía diabética), mareo, malestar estomacal, eructos, flatulencia, hinchazón de estómago, cálculos biliares, pérdida de cabello, hipoglucemia en DM2.</p>	<p>Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor de cabeza.</p> <p>Frecuentes: Dispepsia, gastritis, malestar estomacal, flatulencia, eructos, alteración gusto, mareos, cálculos biliares, reacciones lugar inyección, hipoglucemia, aumento enzimas pancreáticas.</p>	<p>Muy frecuentes: Flatulencias, evacuación repentina, deposiciones aceitosas, heces blandas.</p> <p>Frecuentes: Dolor abdominal, incontinencia fecal, deposiciones líquidas, ansiedad.</p>

Tabla 2. Principales características de los estudios junto con los criterios de inclusión/exclusión.

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5	STEP 8
Diseño	Doble ciego	Abierto				
Número de participantes	1961	1210	611	902	304	338
Duración del tratamiento (semanas)	68	68	68	48	104	68
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	LIRA y Placebo
Dosis	2,4 mg	2,4 y 1 mg	2,4 mg	2,4 mg	2,4 mg	2,4 mg
Esquema	2:1	1:1:1	2:1	2:1	1:1	3:1:3:1
Criterios de inclusión						
Hombre o mujer ≥18 años	X	X	X	X	X	X
IMC ≥27 kg/m²	NA	X	NA	NA	NA	NA
IMC ≥30 kg/m² o ≥27 kg/m² con ≥1 comorbilidad relacionada con sobrepeso (tratada o no tratada)	X	NA	X	X	X	X
Historial de al menos un esfuerzo dietético fallido para perder peso corporal	X	X	X	X	X	X
Diagnosticado de DM2 ≥180 días anterior a la selección	NA	X	NA	NA	NA	NA
Tratado con dieta y ejercicio solos o tratamiento estable con metformina, SU, SGLT2i, glitazona como terapia de agente único, o < 3 agentes para la diabetes (metformina, SU, SGLT2i o glitazona)	NA	X	NA	NA	NA	NA
HbA1c 7%-10% (53-86 mmol/mol)	NA	X	NA	NA	NA	NA

Criterios de exclusión						
HbA1c \geq 48 mmol/mol (6,5%) en la selección	X	NA	X	X	X	X
Historial de DM1 o DM2	X	NA	X	X	X	X
Tratamiento con agentes hipoglucemiantes <90 días antes de la selección	X	NA	X	X	X	NA
Tratamiento con análogo del receptor GLP-1 <180 días antes de la selección	X	X	NA	NA	NA	NA
Tratamiento con algún medicamento para la diabetes u obesidad no especificado en los criterios de inclusión <90 días antes de la selección	NA	X	NA	NA	NA	X
Tratamiento con cualquier otro fármaco en investigación para la diabetes <90 días antes de la selección o cualquier fármaco en investigación que no afecte a la diabetes <30 días antes de la selección	NA	X	NA	NA	NA	NA
Cambio auto informado en el peso corporal >5 kg (11 lb) <90 días antes de la selección	X	X	X	X	X	NA
Enfermedad tiroidea no controlada: TSH >6,0 mUI/L o <0,4 mUI/L en la selección (<0,35 mUI/L en el STEP 8)	X	X	X	X	X	NA
Participantes incapaces de cumplir con la dieta baja en calorías y la actividad física	NA	NA	X	NA	NA	NA
Pancreatitis aguda <180 días antes de la selección	X	X	X	X	X	NA
Antecedentes o presencia de pancreatitis crónica	X	X	X	X	X	NA

Calcitonina ≥ 100 ng/L en la selección	X	X	X	X	X	NA
Insuficiencia renal eGFR en la selección						NA
eGFR < 15 mL/min/1,73 m²	X	NA	X	X	X	NA
eGFR < 30 mL/min/1,73 m²	NA	X	NA	NA	NA	NA
eGFR < 60 mL/min/1,73 m²	NA	X (a)	NA	NA	NA	NA
Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable, ataque isquémico transitorio < 60 días antes de la selección	X	X	X	X	X	NA
Insuficiencia cardiaca grado 4 de NYHA (New York Heart Association)	X	X	X	X	X	NA

(a) en participantes tratados con SGLT2i

NA: No aplica.

Tabla 3. Principales variables de los estudios STEP 1-8.

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5	STEP 8
Participantes	1961 (a)	1210 (a)	611 (b)	902 (a)	304 (a)	338
Fin de tratamiento	68	68	68	68	104	68
Variables principales						
Cambio porcentual de peso desde el inicio hasta FDT	P	P	P	P (c)	P	P
Porcentaje de sujetos que redujeron su peso corporal al menos un 5% (si/no) hasta FDT	P	P	P	NA	P	NA

Variables secundarias confirmatorias						
Porcentaje de sujetos que redujeron su peso corporal al menos un 10% (si/no)	CS	CS	CS	S	CS	CS
Porcentaje de sujetos que redujeron su peso corporal al menos un 15% (si/no)	CS	CS	CS	S	CS	CS
Porcentaje de sujetos que redujeron su peso corporal al menos un 20% (si/no)	S	S	S	S	S	CS
Perímetro de cintura (cm)	CS	CS	CS	CS	CS	S
Presión arterial sistólica (mmHg)	CS	CS	CS	CS	CS	S
Cambio desde el inicio hasta la semana 68 en HbA1c	S	CS	S	S	S	S
Cuestionario SF-36 Funcionamiento físico	CS	CS	CS	CS	NA	NA
Cuestionario IWQOL-Lite-CT Funcionamiento físico	CS	CS	NA	NA	NA	NA

(a) Ajustado a la intervención en el estilo de vida (-500-kcal/día +150 min/semana de actividad física).

(b) Ajustado a la TCI, incluyendo 8 semanas de reducción calórica.

(c) Cambios entre la aleatorización (semana 20) y el FDT.

P: variable principal.

CS: variable secundaria confirmatoria.

S: variable secundaria no confirmatoria.

NA: No aplica.

Las hipótesis confirmatorias se controlaron por multiplicidad utilizando la estrategia estadística de secuencia fija, probando los puntos finales en un orden jerárquico predefinido. Además, el análisis se realizó por intención de tratar.

Tabla 4. Resultados para la variable principal y secundarias de los estudios STEP 1-5 y 8 (las diferencias mostradas en el STEP2 son respecto a la dosis 2,4 mg vs. placebo).

A. Resultados para la variable principal y secundarias de los estudios STEP 1-3.

Variable	STEP 1		STEP 2			STEP 3	
	SEMA 2,4 mg	Placebo	SEMA 2,4 mg	SEMA 1 mg	Placebo	SEMA 2,4 mg	Placebo
Cambio en el peso corporal (%)	-14,9	-2,4	-9,6	-7,0	-3,4	-16	-5,7
Diferencia con placebo (IC95%)	-12,44 (-13,37 a -11,51)		-6,21 (-7,28 a -5,15)			-10,3 (-12,0 a -8,6)	
Participantes con pérdida de peso 5% (%)	83,5	31,1	67,4	57,1	30,2	86,6	47,6
OR (IC95%)	11,2 (8,9 a 14,2)		4,88 (3,58 a 6,64)			6,1 (4,0 a 9,3)	
Participantes con pérdida de peso 10% (%)	66,1	12	44,5	29,7	10,2	75,3	27,0
OR (IC95%)	14,7 (11,1 a 19,4)		7,41 (4,89 a 11,24)			7,4 (4,9 a 11,0)	
Participantes con pérdida de peso 15% (%)	47,9	4,8	25,0	11,5	4,3	55,8	13,2
OR (IC95%)	19,3 (12,9 a 28,8)		7,65 (4,11 a 14,22)			7,9 (4,9 a 12,6)	
Perímetro cintura (cm)	-13,54	-4,13	-9,4	-6,7	-4,5	-14,6	-6,3
Diferencia con placebo (IC95%)	-9,42 (-10,30 a -8,53)		-4,9 (-6,0 a -3,8)			7,9 (4,9 a 12,6)	
Presión sistólica (mmHg)	-6,16	-1,06	-3,9	-2,9	-0,5	-6,3	-1,6
Diferencia con placebo (IC95%)	-5,10 (-6,34 a -3,87)		-3,4 (-5,6 a -1,3)			-3,9 (-6,4 a -1,5)	

Cuestionario SF-36 - Funcionamiento físico	2,21	0,41	2,5	2,4	1	2,4	1,6
Diferencia con placebo (IC95%)	1,80 (1,18 a 2,42)		1,5 (0,4 a 2,6)			0,8 (-0,2 a 1,9)	
Cuestionario IWQOL-Lite-CT - Funcionamiento físico	14,67	5,25	10,1	8,7	5,3	---	---
Diferencia con placebo (IC95%)	9,43 (7,50 a 11,35)		4,8 (1,8 a 7,9)			---	
HbA1c (%)	-0,45	-0,15	-1,6	-1,5	-0,4	-0,51	-0,27
Diferencia con placebo (IC95%)	-0,34 (-0,39 a -0,29)		-1,2 (-1,4 a -1,0)			-0,24 (-0,29 a -0,19)	

B. Resultados para la variable principal y secundarias de los estudios STEP 4-5 y 8.

Variable	STEP 4		STEP 5		STEP 8	
	SEMA 2,4 mg	Placebo	SEMA 2,4 mg	Placebo	SEMA 2,4 mg	LIRA 3,0 mg
Cambio en el peso corporal (%)	-7,9	6,9	-15,2	-2,6	-15,8	-6,4
Diferencia con comparador (IC95%)	14,8 (-16,0 a -13,5)		-12,6 (-15,3 a -9,8)		-9,4 (-12,0 a -6,8)	
Participantes con pérdida de peso 5% (%)	---	---	77,1	34,4	87,2	58,1
OR (IC95%)	---		5,0 (3,0 a 8,4)		---	
Participantes con pérdida de peso 10% (%)	---	---	61,8	13,3	70,9	25,6
OR (IC95%)	---		7,2 (4,0 a 13,2)		6,3 (3,5 a 11,2)	

Participantes con pérdida de peso 15% (%)	---	---	52,1	7,0	55,6	12
OR (IC95%)	---		9,4 (4,4 a 20,0)		7,9 (4,1 a 15,4)	
Perímetro cintura (cm)	-6,4	3,3	-14,4	-5,2	-13,2	-6,6
Diferencia con comparador (IC95%)	-9,7 (-10,9 a -8,5)		-9,2 (-12,2 a -6,2)		-6,6 (-9,1 a -4,2)	
Presión sistólica (mmHg)	0,5	4,4	-5,7	-1,6	-5,7	-2,9
Diferencia con comparador (IC95%)	-3,9 (-5,8 a -2,0)		-4,2 (-7,3 a -1,0)		-2,8 (-6,1 a 0,6)	
Cuestionario SF-36 - Funcionamiento físico	1	-1,5	---	---	---	---
Diferencia con comparador (IC95%)	2,5 (1,6 a 3,3)		---		---	
Cuestionario IWQOL-Lite-CT - Func. físico	---	---	---	---	---	---
Diferencia con comparador (IC95%)	---		---		---	
HbA1c (%)	-0,1	0,1	-0,43	-0,10	-0,2	-0,1
Diferencia con comparador (IC95%)	-0,2 (-0,3 a -0,2)		-0,3 (-0,4 a -0,3)		-0,2 (-0,2 a -0,1)	

Referencias

1. Bray GA. Evaluation of obesity. Who are the obese? *Postgrad Med.* 2003 Dec;114(6):19-27, 38.
2. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond).* 2008 Jun;32(6):959-66.
3. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jun;67(6):573-85.
4. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* 2012;41(2)
5. Grimble RF. The true cost of in-patient obesity: impact of obesity on inflammatory stress and morbidity. *Proc Nutr Soc* 2010;69(4):511-7.
6. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, van Beek AP, Keers JC, Lutgers HL, van der Klauw MM, et al. Health-related quality of life in relation to obesity grade, type 2 diabetes, metabolic syndrome and inflammation. *PLoS One* 2015;10(10):e0140599.
7. Must A, McKeown NM. The Disease Burden Associated with Overweight and Obesity. 2012 Aug 8. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
8. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Jul 17;127(3):e107.
9. NCI. Factores de riesgo de cáncer: Obesidad. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/obesidad/hoja-informativa-obesidad>. Último acceso 27/10/2022
10. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2):djv088.
11. Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat - Spain Key Facts. Disponible en: <https://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/obesityandtheeconomicsofpreventionfitnotfat-spainkeyfacts.htm> Último acceso 27/10/2022
12. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Jun;69(6):579-87.
13. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, Masmiquel L, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Mar;64 Suppl 1:15-22
14. Ficha técnica de Orlistat. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07401009/FT_07401009.pdf Último acceso 27/10/2022
15. Ficha técnica de Sandexa. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/115992002/FT_115992002.html Último acceso 27/10/2022
16. Ficha técnica de Wegovy. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_es.pdf Último acceso 27/10/2022
17. Ficha técnica de Mysimba. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114988001/FT_114988001.pdf Último acceso 27/10/2022

18. EPAR Wegovy Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wegovy-epar-public-assessment-report_en.pdf. Último acceso 27/10/2022
19. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
20. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971-984
21. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413.
22. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.
23. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091.
24. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138-150.
25. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al; STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1553-1564.
26. World Obesity Atlas 2023. Disponible en: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>. Último acceso mayo 2023.
27. Guía de la EMA sobre evaluación clínica de los medicamentos utilizados para el control del peso (EMA/CHMP/311805/2014). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf Último acceso 27/10/2022
28. SELECT - Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>. Último acceso 27 Marzo 2023
29. NICE Final Appraisal Document Semaglutide for managing overweight and obesity. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875/resources/semaglutide-for-managing-overweight-and-obesity-pdf-82613674831813> Último acceso: 27/03/2023
30. Informe de CADTH de Canadá. Disponible en: <https://www.cadth.ca/semaglutide-1>. Último acceso: 27/10/2022
31. Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811561>. Último acceso 27/03/2023
32. Ficha técnica Ozempic. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT_117251002.html Último acceso: 27/10/2022
33. Ficha técnica Rybelsus. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_es.pdf. Último acceso: 27/10/2022
34. Encuesta Europea de Salud en España. EESE 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evolution_princip_result.pdf. Último acceso mayo 2023.

35. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li Jet al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2022 Jan 15;399(10321):259-269.
36. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, Xu L, Li W, Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2022 May 1;182(5):513-519.
37. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Dec;12(12):1347-52.

Fe de erratas

Con fecha 21 de septiembre de 2023, se han corregido las siguientes erratas:

En la tabla 2, donde decía:

Enfermedad tiroidea no controlada: TSH > 6,0 mUI/L o < 0,4 mUI/L en la selección

Debe decir:

Enfermedad tiroidea no controlada: TSH > 6,0 mUI/L o < 0,4 mUI/L en la selección (< 0,35 mUI/L en el STEP 8).

En el apartado "Grupo de expertos" se han añadido:

La Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y la Fundación Internacional de la Artrosis (OAFI)

Con fecha 08 de febrero de 2024, se ha corregido la siguiente errata:

En la tabla 4 del anexo - parte B, en la columna "STEP 8", donde decía *Placebo*, debe decir *LIRA 3,0 mg*

En la tabla 4 del anexo - parte B, en la columna "Variable", donde decía *Diferencia con placebo (IC95%)*, debe decir *Diferencia con comparador (IC95%)*