

LE MÉDICAMENT DU MOIS

LE SÉMAGLUTIDE ORAL, PREMIER AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE (RYBELSUS®)

PAQUOT N (1)

RÉSUMÉ : Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est une co-formulation du sémaglutide, agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1), couplé à un rehausseur d'absorption, le sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC), ce qui facilite le passage du sémaglutide au travers de l'épithélium gastrique de manière dose-dépendante. La sécurité et l'efficacité du sémaglutide oral (SO) ont été évaluées dans le programme d'études cliniques PIONEER, qui a inclus 9.543 patients diabétiques de type 2 (DT2). Dans une large gamme de patients DT2 ayant bénéficié de différents médicaments hypoglycémisants préalables, le SO permet d'obtenir un contrôle glycémique plus efficace qu'avec les traitements hypoglycémisants oraux courants, ainsi qu'une perte de poids intéressante, y compris chez les patients atteints de DT2 plus avancé traités par insuline. Le profil de tolérance du SO est comparable aux autres AR GLP-1 et la sécurité cardiovasculaire établie chez des patients à haut risque par rapport au placebo (non infériorité). Disponible en trois posologies (3, 7 et 14 mg) à accroître progressivement, Rybelsus® est remboursé en Belgique après échec d'un traitement antidiabétique (dont la metformine; HbA1c > 7,5 % ou 58 mmol/mol) chez des patients DT2 avec un indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

MOTS-CLÉS : Administration orale - diabète de type 2 - obésité - Glucagon-like peptide-1 - sémaglutide - sécurité cardiovasculaire

ORAL SEMAGLUTIDE, FIRST ORAL GLP-1 RECEPTOR AGONIST (RYBELSUS®)

SUMMARY : Oral semaglutide (Rybelsus®) is a co-formulation of semaglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA) receptor agonist, with an absorption enhancer, sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC), which facilitates the absorption of semaglutide across the gastric epithelium in a concentration dependent manner. The safety and efficacy of oral semaglutide were assessed in the PIONEER clinical trial programme, which included 9543 patients with type 2 diabetes (T2DM). Across a range of different T2DM patients receiving different background medications, oral semaglutide provides more effective glycaemic control than common oral glucose-lowering therapies, associated with a clinically relevant reduction in body weight, including in patients with more advanced T2DM on insulin treatment. The tolerability profile for oral semaglutide was consistent with the other GLP-1 RAs. Cardiovascular (CV) safety of oral semaglutide was noninferior to placebo in CV high-risk patients. Available in three doses (3, 7 and 14 mg) to be gradually increased, Rybelsus® is currently reimbursed in Belgium after failure of antidiabetic treatment (including metformin; HbA1c > 7.5 % or 58 mmol/mol) in T2DM patients with a body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

KEYWORDS : Oral administration - type 2 diabetes - obesity - Glucagon-like peptide-1 - semaglutide - cardiovascular safety

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) représente une des maladies chroniques les plus fréquentes et sa prévalence est estimée à 8 % de la population adulte en Belgique. Le but principal de la prise en charge de ces patients est de prévenir ou retarder l'apparition de complications micro- et macro-vasculaires par le biais d'un bon contrôle glycémique et, si nécessaire, d'une perte de poids et de la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire (CV) (1). Pour la plupart des patients DT2, le traitement de l'affection nécessite le recours à de multiples agents hypoglycémisants pour tenter d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (2). Les agonistes des récep-

teurs au glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1) constituent à présent une classe thérapeutique bien établie dont l'utilisation est préconisée à différents niveaux de la stratégie thérapeutique du DT2. En particulier, chez les patients avec une maladie CV établie ou une insuffisance rénale chronique (IRC) et chez ceux chez qui on souhaite favoriser la perte de poids, l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) préconisent l'utilisation de médicaments de la classe des AR GLP-1 et des inhibiteurs du co-transporteur 2 sodium-glucose (SGLT2) comme le choix préférentiel en seconde ligne en association avec la metformine (2).

La prise en charge des patients DT2 demeure un défi car une majorité de ceux-ci n'atteignent pas l'objectif thérapeutique souhaitable. Différentes raisons peuvent expliquer cet état de fait, mais, dans le DT2, une de celles-ci est certainement l'inertie thérapeutique, c'est-à-dire la difficulté d'intensifier le traitement hypoglycémiant alors que l'objectif n'est pas atteint (3).

(1) Chargé de cours, Université de Liège, chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

L'inertie thérapeutique est présente à toutes les étapes d'intensification du traitement. En ce qui concerne l'initiation d'un traitement par AR GLP-1 dont on connaît les bénéfices potentiels dans le DT2, la crainte des injections peut constituer une barrière à l'intensification thérapeutique (3). La mise au point d'un traitement par AR GLP-1 pouvant être administré par voie orale peut dès lors constituer une alternative intéressante pour dépasser cette crainte et permettre une intensification thérapeutique plus précoce (5, 6) (3, 4)

Le but de cet article est de présenter le premier AR GLP-1 disponible par prise orale quotidienne. Il s'agit du sémaglutide oral (Rybelsus®) commercialisé par la firme Novo Nordisk. Nous décrivons les caractéristiques de ce nouveau produit ainsi que ses propriétés pharmacologiques. Nous rapporterons les principales études cliniques publiées, en particulier le programme de phase III PIONEER (Peptide InnOvation for Early diabetes tReatment), en soulignant les données comparatives avec les autres médicaments disponibles par voie orale. Nous mentionnerons les indications reconnues par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et, plus particulièrement, les conditions de remboursement actuellement en vigueur en Belgique, et indiquerons enfin la place de du Rybelsus® dans la prise en charge du patient DT2 et quelques modalités pratiques concernant son administration.

SÉMAGLUTIDE ORAL : VOIE D'ADMINISTRATION INÉDITE POUR UN PEPTIDE

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone peptidique de 30 acides aminés sécrétée par les cellules entéro-endocrines L de l'iléon. D'un point de vue pharmacologique, les AR GLP-1 exercent leur action gluco-régulatrice en stimulant la libération d'insuline de manière gluco-dépendante, en inhibant la sécrétion du glucagon lors de l'hyperglycémie et en retardant la vidange gastrique, ce qui ralentit l'absorption du glucose alimentaire. De plus, le GLP-1 et les AR GLP-1 favorisent la satiété et diminuent l'apport énergétique par une action directe au niveau hypothalamique. Enfin, plusieurs AR GLP-1, incluant la sémaglutide, ont démontré une réduction du risque CV (6). Jusqu'à présent, les différents AR GLP-1 sont uniquement disponibles sous forme d'injection sous-cutanée, journalière ou hebdomadaire.

1) PHARMACOLOGIE

Le sémaglutide est un peptide présentant une homologie de 94 % avec le GLP-1 humain. Sa structure précise est rapportée dans un article précédent consacré au sémaglutide injectable hebdomadaire, disponible depuis plusieurs années et largement utilisé dans la prise en charge du DT2 (Ozempic®) (6). Le développement d'une forme orale est un défi compte tenu que l'absorption du sémaglutide se déroule au niveau de l'estomac. Obtenir une concentration systémique suffisante suite à l'administration orale apparaît difficile en raison de l'environnement acide, de la présence d'enzymes protéolytiques et de la perméabilité limitée de l'épithélium gastrique aux peptides et aux protéines. Un AR GLP-1 administré seul présente une biodisponibilité très faible, inférieure à 0,01 %.

Il a dès lors été nécessaire d'ajouter au sémaglutide un facilitateur d'absorption pour dépasser ces obstacles. En conséquence, la forme orale du sémaglutide comprend une association avec un rehausseur d'absorption, le sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC) (7). Il s'agit d'un petit élément, dérivant d'un acide gras, qui engendre une augmentation très localisée du pH, qui permet de protéger le sémaglutide de la dégradation protéolytique dans l'estomac et facilite son absorption au travers de l'épithélium gastrique de façon proportionnelle à sa concentration, essentiellement de façon transcellulaire (5,7). Il a été démontré que l'absorption du sémaglutide est confinée à une surface très proche du médicament (5,7). L'effet du SNAC sur l'absorption est strictement temps- et concentration-dépendants et est totalement réversible. Environ 1 % du sémaglutide est absorbé, le restant est dégradé dans le tube digestif (5,7).

2) ABSORPTION ET PHARMACOCINÉTIQUE DU SÉMAGLUTIDE ORAL

Le sémaglutide oral (SO) est absorbé dans l'estomac, mais ce processus peut être entravé par la présence de nourriture. La prise concomitante d'eau influence également l'absorption du produit, de même que la présence d'autres médicaments oraux. Il est dès lors recommandé de prendre la formulation orale du sémaglutide une fois par jour, à jeun, avec un maximum de 120 ml d'eau et en attendant 30 minutes avant la prise de nourriture, de boissons ou d'autres médicaments oraux (8).

La demi-vie du SO apparaît comparable à celle du sémaglutide sous-cutané, c'est-à-dire environ une semaine; cette longue demi-vie peut

contribuer à atténuer la variabilité quotidienne de l'exposition qui pourrait être observée avec l'administration orale. De fait, les comparaisons « dose-réponse » entre la forme orale et sous-cutanée du sémaglutide dans les essais cliniques de phase III dans le DT2 ont révélé que, bien qu'il y ait une plus grande variabilité dans les concentrations plasmatiques de sémaglutide après administration orale quotidienne, cela n'avait pas d'impact sur l'efficacité du produit (9). En effet, un chevauchement majeur est observé entre la courbe « dose - réponse » obtenue avec le SO une fois par jour (7 et 14 mg) et celle enregistrée avec la forme hebdomadaire sous-cutanée (0,5 et 1,0 mg) (9,10).

En raison de l'influence du SNAC sur le pH gastrique, ce qui contribue à augmenter l'absorption, l'impact d'agents qui modifient le pH gastrique sur la pharmacocinétique du SO doit être investigué. L'administration d'agents inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) n'augmente pas significativement l'exposition au sémaglutide et aucun ajustement posologique n'est recommandé (11). L'impact de pathologies affectant le tube digestif supérieur, tel qu'un reflux gastro-œsophagien ou une gastrite, a aussi été investigué et ces études ne montrent aucune différence d'exposition chez ces patients, le médicament étant par ailleurs bien toléré (9,11).

3) POPULATIONS PARTICULIÈRES

Bon nombre de patients DT2 présentent des comorbidités qui peuvent affecter le profil pharmacocinétique du traitement, et en particulier l'impact de l'insuffisance hépatique ou rénale doit être évalué avec soin. L'insuffisance rénale chronique (IRC) n'a pas d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques du SO, le médicament restant bien toléré chez ces patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, y compris terminale (12). L'hémodialyse n'affecte pas non plus la pharmacocinétique du SO. Ces données suggèrent donc que l'insuffisance rénale ne modifie pas les recommandations posologiques du SO. Néanmoins, compte tenu de l'expérience limitée en cas d'insuffisance rénale terminale, l'utilisation du SO n'est pas recommandée chez ces patients.

En ce qui concerne l'insuffisance hépatique, quel qu'en soit le grade, de modérée à sévère, celle-ci n'a pas d'impact sur les taux plasmatiques du SO (13). Dans ces circonstances, l'exposition au SNAC, qui est métabolisé au niveau du foie (bêta-oxydation et glucurono-conjugaison), s'accroît, mais cette élévation n'est pas cliniquement pertinente et ne nécessite donc pas d'adaptation pharmacologique (13).

Chez les personnes âgées, il n'y a pas d'adaptation posologique préconisée, mais l'expérience thérapeutique au-delà de 75 ans est limitée. Chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant et l'adolescent en-dessous de 18 ans, le SO ne doit pas être utilisé et il devrait être interrompu au moins deux mois avant une grossesse planifiée, en raison de la longue demi-vie du produit (8).

4) SÉMAGLUTIDE ORAL ET APPORT ÉNERGÉTIQUE

Comme avec la forme sous-cutanée hebdomadaire, la forme orale du sémaglutide s'accompagne d'un apport énergétique spontané réduit comparé à un placebo chez le patient DT2. La prise de SO améliore le contrôle de la prise alimentaire, de la satiété, de la sensation de plénitude gastrique et diminue la faim et l'attirance pour les aliments riches en énergie (14). Ces différents effets expliquent probablement les excellents résultats pondéraux observés dans les études cliniques de phase III (voir ci-dessous).

5) PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le SO doit être administré une fois par jour. Son interaction potentielle avec d'autres traitements oraux fréquemment utilisés chez le patient DT2 a été étudiée (15). Lorsqu'il est co-administré, le SO ne présente pas d'effet clinique pertinent sur l'exposition au lisinopril, à la warfarine ou à la digoxine. On observe une légère augmentation de l'exposition à la metformine, au furosémide ou à la rosuvastatine, mais sans conséquence clinique significative. Par ailleurs, la co-administration du SO avec de la lévothyroxine engendre une augmentation, de l'ordre de 30 %, de l'exposition à la thyroxine (16). Il est dès lors conseillé de contrôler les paramètres thyroïdiens chez les patients traités conjointement avec du SO et de la lévothyroxine. Le SO n'influence pas l'exposition à l'éthinylestradiol, ni au lévonorgestrel (8,17).

ESSAIS CLINIQUES AVEC LE SÉMAGLUTIDE ORAL : PROGRAMME PIONEER

Une étude de phase II a testé la relation dose-réponse de cinq posologies (de 2,5 à 40 mg) de SO journalier comparé à un placebo

et au sémaglutide sous-cutané hebdomadaire chez des patients DT2 (18). En se basant sur les résultats de cette étude, l'efficacité et la sécurité de trois doses de SO (3, 7 et 14 mg) ont été étudiées dans le programme d'études cliniques de phases III PIONEER, qui comprend huit études multinationales (PIONEER 1-8) (19-28) et deux études japonaises spécifiques (PIONEER 9 et 10) (19). Dans chaque étude, le SO est initié à la plus faible dose et la posologie est accrue toutes les quatre semaines afin de réduire les risques d'effets indésirables digestifs. Au total, 9.543 patients DT2 ont été enrôlés dans ce programme : diabète de découverte récente ou plus ancien, sans traitement médicamenteux ou avec différents traitements préalables (en appoint à la metformine ou à d'autres antidiabétiques oraux (ADO), en ajout à l'insuline), avec différents comparateurs (placebo, empagliflozine, sitagliptine, liraglutide et/ou dulaglutide). Deux études spécifiques ont porté sur des patients DT2 avec complications (insuffisance rénale dans PIONEER 5 et haut risque CV dans PIONEER 6, l'étude de sécurité CV) (Tableau I). Dans la majorité des études, les points d'évaluation principaux sont la modification du taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et du poids corporel après 26 semaines de traitement (8,19).

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE:

1. CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

a. Etudes contrôlées versus un placebo

Chez des patients DT2 non contrôlés sous régime et activité physique (PIONEER 1) (25), le SO en monothérapie quotidienne (3, 7 et 14 mg) est supérieur au placebo pour améliorer le niveau d'HbA1C (entre - 0,6 % avec 3 mg jusqu'à - 1,1 % avec 14 mg). Les bénéfices d'un traitement par SO sont également présents chez les patients DT2 plus avancés traités par insuline (PIONEER 8) (26). Le SO améliore le niveau d'HbA1C de manière significativement supérieure au placebo, de -0,5 % pour 3 mg/jour jusqu'à -1,2 % pour la dose de 14 mg/jour. Ces données indiquent que le SO constitue un traitement d'intensification efficace chez les patients DT2 traités par insuline seule.

b. Etudes versus un comparateur actif

Les effets du SO ont été étudiés versus des comparateurs oraux et sous-cutanés. Le SO 14 mg s'est montré supérieur dans la réduction de l'HbA1C comparé à l'empagliflozine (25 mg) lorsqu'il est administré en deuxième ligne chez

Tableau I. Programme d'études cliniques PIONEER

PIONEER 1: Monothérapie (DA) TP : Régime-exercice N : 703, 26 semaines	- Sémaglutide 3 mg - Sémaglutide 7mg - Sémaglutide 7mg - Placebo	PIONEER 5 : insuffisance rénale (DA) TP : Metformine ± SU ± insuline N : 324, 26 semaines	- Sémaglutide 14 mg - Placebo
PIONEER 2: versus SGT2i (EO) TP : Metformine N : 822, 52 semaines	- Sémaglutide 14 mg - Empagliflozine 25 mg	PIONEER 6: CVOT (DA) 50 ans + maladie CV ou 60 ans + risque CV N : 3183, ≥ 122 MACE	- Sémaglutide 14 mg + SOC - Placebo + SOC
PIONEER 3: versus DPP4i (DA) TP : Metformine ± SU N : 1864, 78 semaines	- Sémaglutide 3 mg - Sémaglutide 7mg - Sémaglutide 14 mg - Sitagliptine 100 mg	PIONEER 7: ajustement flexible (DA) TP : 1 – 2 ADOs N : 504, 52 semaines	- Sémaglutide 3, 7 ou 14 mg - Sitagliptine 100 mg
PIONEER 4: versus AR GLP-1 (DA) TP : Metformine ± SGLT2i N : 771, 52 semaines	- Sémaglutide 14 mg - Placebo	PIONEER 8: Après insuline (DA) TP : insuline ± metformine N : 732, 52 semaines	- Sémaglutide 3 mg - Sémaglutide 7mg - Sémaglutide 7mg - Placebo

Délai jusqu'au critère primaire: 26 semaines pour PIONEER 1, 2, 3, 4, 5 et 8. TP, traitement préalable; CV, cardiovasculaire, CVOT: études avec critères cardiovasculaires; DA, double aveugle; DPP4i, inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4; AR GLP-1, agoniste du récepteur au Glucagon-like peptide 1; MACE, événements cardiovasculaires majeurs; ADO, médicaments anti-diabétiques oraux; EO, étude ouverte; PIONEER, peptide innovation for early diabetes treatment; SGLT2i, inhibiteur du sodium-glucose cotransporteur 2; SOC, traitement de référence; SU, sulfamidés hypoglycémiant.

des patients mal équilibrés avec de la metformine (PIONEER 2) (20). Le SO (7 et 14 mg) se montre également plus efficace que la sitagliptine (100 mg) dans l'amélioration de l'HbA1C chez des patients TD2 insuffisamment contrôlés sous metformine, avec ou sans sulfamidés hypoglycémisants (PIONEER 3) (21). Les résultats de ces deux essais démontrent que le SO constitue une stratégie d'intensification efficace sur le contrôle glycémique pour les patients DT2 insuffisamment contrôlés sous metformine (associée ou non à d'autres ADO). Un autre essai ayant étudié une approche avec ajustement flexible de la dose du SO (qui était accrue ou réduite en fonction de l'efficacité ou de la tolérance digestive) a confirmé que le SO était plus efficace que la sitagliptine (100 mg) dans le contrôle de l'HbA1C (PIONEER 7) (22). Ce type d'approche dose-ajustement est particulièrement intéressant car il reproduit plus fidèlement l'approche individualisée qui pourrait être réalisée en pratique clinique. Le SO a été comparé au dulaglutide sous-cutané (0,75 mg par semaine) chez des patients japonais (PIONEER 10) (23). Il est à noter que cette posologie de dulaglutide, utilisée au Japon, est inférieure à celle préconisée habituellement chez les patients européens (1,5 mg par semaine). Avec 7 mg de SO, les résultats sur la réduction de l'HbA1C sont similaires, mais le SO à 14 mg permet de réduire le niveau d'HbA1C de manière significativement supérieure au dulaglutide.

Le SO (14 mg) a été comparé à la fois à un placebo et à du liraglutide (1,8 mg/jour) (PIONEER 4) (24). Le SO se montre supérieur au placebo pour réduire le niveau d'HbA1C chez des patients DT2 non contrôlés avec de la metformine avec ou sans traitement par inhibiteurs des SGLT2 (SGLT2i). Comparé au liraglutide, le SO à 14 mg permet d'obtenir une réduction comparable de l'HbA1c après 26 semaines, mais significativement supérieure après 52 semaines de traitement.

c. Populations particulières

Dans l'essai PIONEER 5 (27), le SO (14 mg/j) a été étudié chez des patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) modérée (GFR entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²) et a démontré une efficacité supérieure au placebo pour abaisser le niveau d'HbA1C, soulignant l'intérêt du SO pour améliorer l'équilibre glycémique chez ce type de patients.

Dans l'étude PIONEER 6, chez les patients à haut risque CV, l'HbA1C diminue de 1 % avec

le SO, contre 0,3 % avec le placebo, mais il n'y a eu de comparaison statistique réalisée (28).

2. RÉDUCTION DU POIDS

Outre le contrôle de la glycémie, le SO a aussi démontré son efficacité dans la réduction du poids corporel chez des patients DT2 sous différents schémas thérapeutiques. Comparé à l'empagliflozine, le SO permet d'obtenir une réduction de poids analogue (20). Aux doses de 3, 7 et 14 mg, le traitement par SO est associé à une perte de poids plus importante comparée à celle enregistrée avec la sitagliptine (21) et ceci se confirme également lorsque la posologie du SO est ajustée en cours de l'étude, en fonction notamment de la tolérance digestive (22).

Le SO (14 mg/j) permet d'enregistrer une perte de poids supérieure à celle obtenue avec un placebo (-3,8 kg), mais également avec le liraglutide à 1,8 mg/j (-1,2 kg en plus avec le SO) (24). Ceci indique que le SO peut apporter des bénéfices complémentaires par rapport aux AR-GLP1 communément utilisés. Chez les patients DT2 uniquement traités par des mesures hygiéno-diététiques, seule la posologie de SO à 14 mg permet de réduire le poids significativement par rapport à un placebo (25).

Chez les patients DT2 avec IRC modérée, l'utilisation du SO à 14 mg/j permet d'obtenir une réduction supplémentaire de poids de 2,5 kg par rapport à un placebo (27). Chez les patients DT2 à haut risque CV dans PIONEER 6, il n'y a pas eu d'analyse statistique des changements de poids, mais la perte était de 3,5 kg en plus avec le SO par rapport au placebo (28).

3. RÉSULTATS SECONDAIRES ADDITIONNELS

Obtenir un niveau d'HbA1c inférieur à 7 % constitue un autre paramètre validé du bon contrôle glycémique. Dans les différentes études où le SO, soit à 14 mg ou soit à doses flexibles, a été analysé, la proportion de patients atteignant cet objectif était supérieure par rapport à tous les comparateurs actifs (sauf en comparaison au liraglutide dans l'étude PIONEER 4) (8). Chez les patients DT2 traités par insuline, l'ajout du SO au traitement permet de réduire la quantité d'insuline injectée chez la majorité des patients (- 8 unités par jour en moins en moyenne après 26 semaines de traitement) (26).

Les effets du SO sur un critère d'évaluation composite, comprenant une valeur d'HbA1C < 7 %, l'absence d'hypoglycémies

sévères et aucune prise de poids, ont aussi été évalués. En général, un plus grand nombre de patients ont atteint ce critère sous SO à 7 et 14 mg/j comparé aux traitements oraux (sitagliptine et empagliflozine). C'est également le cas lorsque l'on compare le SO au placebo, ceci incluant également les études avec les patients DT2 avec IRC modérée. En revanche, ce critère n'était pas significativement différent si l'on compare le SO à 14 mg/j avec le liraglutide à 1,8 mg/j (8).

Au travers des différentes études PIONEER, le SO réduit la pression artérielle systolique (PAS) de 1 à 6 mmHg, et ces réductions sont significatives dans les études comparant le SO à 14 mg et un placebo (8). Chez les patients DT2 avec IRC chez lesquels le contrôle de la pression artérielle est particulièrement important, le SO à 14 mg/j réduit significativement la PAS de 7 mmHg versus 0 mmHg avec le placebo (27).

SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE

Les données concernant la sécurité et la tolérance sont cohérentes avec ce qui est observé lors de l'utilisation des AR GLP1 en injection sous-cutanée (6). De façon générale, les posologies du SO investiguées dans les études PIONEER sont habituellement bien tolérées et les effets indésirables généraux sont rapportés en proportion similaire chez les patients traités avec le SO, le placebo et les comparateurs actifs (19).

A. EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS

Comme cela a été rapporté avec les autres AR GLP1, les effets indésirables habituellement rencontrés dans les études PIONEER sont en relation avec la sphère digestive (6), les nausées et les diarrhées étant les manifestations les plus fréquentes. Au niveau du programme d'études PIONEER, des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide (8). La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. De plus, il apparaît que l'incidence des effets indésirables digestifs est comparable avec la forme orale et sous-cutanée du sémaglutide, suggérant que

c'est bien l'exposition au produit, et non la voie d'administration, qui est responsable de ces effets (29).

B. HYPOGLYCÉMIE

Les traitements de la classe des AR GLP-1 sont considérés comme à faible risque d'hypoglycémie, compte tenu de leur mécanisme d'action gluco-dépendant. De fait, des hypoglycémies sévères ont été rarement observées dans le programme PIONEER. Leur nombre était comparable à celui enregistré avec des comparateurs actifs (sitagliptine, empagliflozine, liraglutide) et le placebo (8). Les épisodes d'hypoglycémies sévères étaient en réalité attribués au traitement de base, lorsque celui-ci comportait soit des sulfamidés hypoglycémiant (SU), soit de l'insuline. Dans ces situations, le nombre d'hypoglycémies sévères avec le SO était comparable avec ce qui est observé avec la sitagliptine et le placebo (21,22,26).

C. AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence de pancréatite aiguë n'est pas plus élevée avec le SO qu'avec les comparateurs, environ 0,1 pour le SO et 0,2 % pour le placebo. L'incidence de tumeurs malignes est aussi très faible, également similaire à celle des comparateurs. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus® d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). A noter toutefois que les patients avec des antécédents de rétinopathie ou de maculopathie ayant nécessité un traitement aigu, ou avec une histoire de lésions malignes dans les cinq dernières années, ont été exclus des études de phase III avec le SO (8).

D. SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE

Suivant les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) requises pour l'enregistrement d'un nouvel agent anti-hyperglycémiant, l'étude PIONEER 6 a démontré la sécurité CV du SO en apportant la preuve d'une non-infériorité par rapport à un placebo chez des patients DT2 à haut risque CV, sans toutefois établir la supériorité du SO de façon statistiquement significative, mais cette étude n'était pas conçue dans ce but (31). Une analyse récente combinant les données de l'étude PIONEER 6

(28) et SUSTAIN 6 (30) (avec le sémaglutide en injection sous-cutanée) montre des effets cohérents sur la réduction des événements CV majeurs (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel et accidents vasculaires cérébraux – AVC – non mortels), ce qui suggère que le profil CV du SO est comparable au sémaglutide sous-cutané (32).

E. ANALYSE DE SOUS-GROUPES

L'analyse de sous-groupes dans les études PIONEER démontre que l'efficacité du SO est comparable d'une part chez des patients dont le DT2 est de découverte récente (< 5 ans) ou plus ancien (> 10 ans), et d'autre part, quel que soit l'âge des patients au début des études (33). Comme pour les autres AR GLP-1, l'arrêt du traitement en cours d'étude est plus élevé chez les personnes âgées, et cela est également observé avec les autres comparateurs (8).

POSITIONNEMENT DU SO DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DU DT2

POSITIONNEMENT

Les observations fournies par le programme d'études PIONEER démontrent que le SO contribue à un contrôle efficace de la glycémie et réduit le poids chez les sujets DT2, dans une population recevant différents traitements préalables. De plus, le SO se révèle plus efficace que les ADO usuels en termes de contrôle glycémique et de perte de poids, et peut dès lors représenter un alternative intéressante si l'on souhaite intensifier le contrôle glycémique sans passer par un traitement injectable. En effet, la forme orale d'un traitement semble être préférée par une majorité de patients (34). Cependant, une comparaison directe avec le sémaglutide sous-cutané n'est pas disponible. En comparaison indirecte, l'efficacité du sémaglutide sous-cutané à 0,5 mg/semaine apparaît comparable au SO à 14 mg/jour. La forme sous-cutanée à 1 mg semble légèrement plus puissante, mais une étude prospective comparant directement la dose du SO à 14 mg à celle de 1 mg du sémaglutide sous-cutané reste nécessaire pour confirmer ces données. Concernant le bénéfice CV, même si les données actuelles apparaissent prometteuses, il faudra attendre les résultats de

l'étude SOUL en cours (testant la supériorité par rapport au placebo chez des patients DT2 à haut risque CV) pour affirmer que le SO peut se comparer au sémaglutide sous-cutané déjà testé dans l'étude SUSTAIN-6 (35).

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Suivant l'avis de l'agence européenne du médicament (EMA), Rybelsus® est indiqué chez les adultes pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

En Belgique, le SO (Rybelsus®), tout comme les autres AR GLP-1 (6), est remboursé avec des conditions plus restrictives que les indications officielles de l'EMA. Il est remboursé, en catégorie A, chez les patients atteints de DT2 qui, au moment de la première demande, sont insuffisamment contrôlés (HbA1c > 7,5 %) par un traitement antidiabétique (dont la metformine) pendant au moins 3 mois à condition que l'indice de masse corporelle (IMC) soit ≥ 30 kg/m². Le remboursement est accordé pour une période de 12 mois. La première prolongation du remboursement est accordée pour une nouvelle période de 12 mois à condition que le traitement se soit révélé efficace comme doit en attester l'obtention d'un taux d'HbA1c < 7 % ou une diminution du taux d'HbA1c d'au moins 1 % à partir de la valeur initiale mesurée lors de l'instauration du traitement par SO. Le critère IMC ≥ 30 kg/m² et le critère d'échec ne s'appliquent pas pour un transfert d'un AR GLP-1, préalablement remboursé, à un autre AR GLP-1 (dont le sémaglutide) ou pour une seconde prolongation.

RECOMMANDATIONS D'USAGE

Rybelsus® est présenté sous forme de trois comprimés contenant tous 300 mg de SNAC et, respectivement, 3, 7 et 14 mg de sémaglutide. La dose initiale est de 3 mg de SO par jour, à prendre à jeun, avec maximum 120 ml d'eau et au moins 30 minutes avant une prise alimentaire. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 7 mg une fois par jour. Après au moins 4 semaines à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le

contrôle glycémique si nécessaire. La dose de 3 mg de SO n'est pas une dose d'entretien tandis que des doses quotidiennes supérieures à 14 mg ne sont pas recommandées. La titration progressive dans les premières semaines, comparable à celle proposée avec le sémaglutide sous cutané (6), a pour but de réduire, autant que possible, l'incidence et la sévérité des troubles digestifs induits par les AR GLP-1.

CONCLUSION

Le SO représente le premier AR GLP-1 disponible en comprimé à prendre par voie orale et ce, grâce à une prouesse technologique innovante. Il permet d'obtenir dans un large échantillon de patients DT2, recevant différents types de traitement anti-hyperglycémiants préalables, un meilleur contrôle glycémique que les traitements hypoglycémiants communément utilisés. Le profil de tolérance du SO est comparable aux autres AR GLP-1 et la sécurité CV établie par rapport au placebo (non-infériorité démontrée). Comme la plupart des patients DT2 préfèrent un traitement oral, le SO constitue dès lors une option thérapeutique efficace, qui pourrait permettre d'initier plus précocement un traitement avec un médicament de la classe des AR GLP-1, dont on connaît le bénéfice pour ce type de population.

BIBLIOGRAPHIE

- American Diabetes Association Glycemic targets: Standards of medical Care-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S73-S84.
- Buse JB, Wexler DJ, Apostolos T, et al. Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-493.
- Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab*.2019;10:1-11.
- Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J* 2020; 96:156-61.
- Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018;10:eaar7047.
- Scheen AJ. Le médicament du mois. Le sémaglutide, agoniste des récepteurs du GLP-1 en injection sous-cutanée hebdomadaire (Ozempic®). *Rev Med Liege* 2019;74:488-494.
- Renunkuntia J, Vadlapudib AD, Pateet A, et al. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int J Pharm* 2013;447:75-93.
- Andersen A, Knop FK, Visboll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Drugs* 2021;81:1003-1030.
- Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Reports Medicine* 2021; 2:100387.
- Bækdal TA, Breitschaft A, Donsmarket M, et al. Effect of Various Dosing Conditions on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Tablet Formulation. *Diabetes Ther* 2021;12:1915-1927.
- Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, et al. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:869-877.
- Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1571-1580.
- Bækdal TA, Thomsen M, Kupcova V, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol* 2018;58:1314-1323.
- Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, et al. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:581-58.
- Bækdal TA, Borregaard J, Hansen CW, et al. Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Lisinopril, Warfarin, Digoxin, and Metformin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:1193-1203.
- Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17:1139-1148.
- Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int* 2020;11:76-86.
- Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1460-70.
- Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1263-1277.
- Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019;42:2272-81.
- Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1466-80.
- Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:528-39.
- Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:392-406.
- Pratley RE, Amod A, Tetens Hoff S, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39-50.