

Sémaglutide (Rybelsus®) – premier agoniste du récepteur au GLP-1 à prise orale?

Michel P. Hermans

Semaglutide (Rybelsus®) – first GLP-1 receptor agonist available as oral formulation

Oral semaglutide (Rybelsus®) is a new formulation of semaglutide for oral administration of this GLP-1 receptor agonist (GLP1-RA). Oral semaglutide, recently marketed in Belgium, is indicated for the treatment of hyperglycemia in poorly controlled adult Type 2 diabetes (T2DM) (HbA1c >7.5%) while taking metformin, with or without insulin. Phase 3 studies with active comparators or placebo demonstrated oral semaglutide's sustained efficacy in reducing HbA1c and body weight in diabetic patients that were representative of the natural T2DM history, requiring the progressive stepping-up of glucose-lowering therapies. A prospective cardiovascular outcome trial recently confirmed the safety of this new semaglutide formulation.

KEY WORDS

Semaglutide, oral, Type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonist

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est une nouvelle formulation du sémaglutide destinée à l'administration orale de cet agoniste du récepteur au GLP-1 (GLP1-RA). Le sémaglutide oral, récemment commercialisé en Belgique, est destiné au traitement de l'hyperglycémie d'adultes diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés (HbA1c >7.5%) sous metformine, avec ou sans insuline. Les études de phase 3 avec comparateurs actifs ou contre placebo ont montré une efficacité soutenue du sémaglutide oral à réduire l'HbA1c et le poids corporel, dans des populations représentatives de l'histoire naturelle du DT2 et de l'échelonnement progressif des thérapies hypoglycémiantes. L'étude prospective de survenue d'événement cliniques cardiovasculaires graves a confirmé la sécurité d'utilisation de cette nouvelle formulation du sémaglutide.

INTRODUCTION

Les agonistes du récepteur au glucagon-like peptide-1 (GLP1-RA) font partie de l'arsenal thérapeutique destiné à contrôler l'hyperglycémie chronique dans le diabète de type 2 (DT2). Ils sont utilisés depuis de nombreuses années dans le cadre de schémas thérapeutiques de prise en charge glycémique du DT2. Ces molécules ont des effets physiologiques multiples, à la base des effets glycémiques recherchés (insulinothrombotique, incrélinique, insulinosensibilisant, satiétogène, réduction de la masse grasse et du poids) et d'autres actions pléiotropiques bénéfiques (notamment cardioprotecteur, hypotenseur et anti-protéinurique). Les dernières directives internationales recommandent d'ailleurs l'introduction précoce des GLP1-RA avec bénéfices cardiovasculaires (CV) démontrés chez les DT2 à haut risque CV, du fait d'une maladie CV athéro-thrombotique avérée ou de facteurs de risque CV prévalents (1,2).

ABRÉVIATIONS :

AVC: accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire ; DT2 : diabète de type 2; DTSQ: diabetes treatment & satisfaction questionnaire; GLP1-RA : agoniste du récepteur au glucagon-like peptide-1 ; HbA1c : hémoglobine glyquée A1c ; IM: infarctus myocardique; SC: sous-cutané; SGLT2: inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2; SNAC : N-[8-(2-hydroxybenzoyl) aminocaprylate] de sodium ; TZD: thiazolidinedione

SÉMAGLUTIDE SOUS-CUTANÉ

Les GLP1-RA sont dégradés rapidement par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4, et facilement éliminés au niveau rénal. Jusqu'à présent, tous les GLP1-RA à usage thérapeutiques étaient soit des analogues injectables du GLP1 natif, soit des peptides apparentés avec effets GLP1-RA, résistants à la dégradation enzymatique et à la clairance rénale, avec des demi-vies nécessitant une administration sous-cutanée (SC) biquotidienne, quotidienne, ou hebdomadaire (3,4). Le sémaglutide (Ozempic®) est une molécule analogue à 94% avec le GLP1 humain, destinée à l'administration sous-cutanée (SC) hebdomadaire. Le sémaglutide fait partie du groupe sélectif des GLP1-RA dont l'usage est spécifiquement recommandé par les directives pour le traitement des DT2 à risque CV élevé, parallèlement à son utilisation chez des patients DT2 « tout venant » insuffisamment équilibrés au plan glycémique (1,2). Comme d'autres GLP1-RA thérapeutiques, le sémaglutide hebdomadaire par voie SC est remboursé depuis plusieurs années en Belgique pour les patients adultes obèses recevant de la metformine, chez lesquels l'HbA1c >7.5% (avec ou sans insuline basale). Bien que les GLP1-RA à prise hebdomadaire représentent une avancée considérable pour l'acceptation, l'observance et l'adhérence au traitement par GLP1-RA, le mode d'administration SC peut représenter une barrière psychologique et pratique pour des patients DT2 potentiels. Cet obstacle a pu être surmonté avec le développement et la commercialisation de la toute première formulation orale d'un GLP1-RA décrite dans cet article.

SÉMAGLUTIDE ORAL

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est une formulation nouvelle et originale du sémaglutide permettant l'administration orale, en prise unique quotidienne. La structure moléculaire de beaucoup de polypeptides les rend inadaptés à l'administration orale, du fait de leur poids moléculaire élevé, de leur susceptibilité à la dégradation enzymatique, de leur faible perméabilité, de demi-vies souvent courtes, et de la grande variabilité d'effets intra- et inter-sujets. L'acylation du sémaglutide par un acide hydrogéné-carboné prolongeant fortement la demi-vie de ce GLP1-RA, quelle que soit la voie d'administration, elle permet d'administrer ce composé par voie orale en prise unique quotidienne grâce à la présence dans le comprimé d'une substance agissant comme accélérateur d'absorption au niveau de la paroi gastrique (3-6).

Cet accélérateur d'absorption lipophile, co-formulé avec le sémaglutide dans un comprimé de Rybelsus®, consiste en du N-[8-(2-hydroxybenzoyl) aminocaprylate] de sodium, abrégé sous l'acronyme SNAC. Le SNAC exerce une fonction tampon au niveau du pH gastrique local, protège le sémaglutide de la dégradation enzymatique, et interagit de manière réversible avec les membranes cellulaires de la muqueuse gastrique pour accroître de manière transitoire l'absorption du sémaglutide. Des données scintigraphiques montrent que le sémaglutide

oral en présence de SNAC est absorbé rapidement (quelques dizaines de minutes) au niveau de la muqueuse gastrique, à partir du microenvironnement de surface entourant le comprimé en voie d'érosion. Le SNAC est dosé à 300 mg/comprimé, représentant un apport sodé faible de 23 mg par comprimé de Rybelsus®. Il n'y a pas d'effet défavorable connu chez l'homme concernant cette substance à ce dosage (3,5). La présence de nourriture dans l'estomac entrave l'absorption du produit, ce qui implique de prendre le comprimé à jeun, avec un volume de liquide modéré & à distance du repas suivant. Etant donné la demi-vie d'environ 1 semaine du sémaglutide, une prise orale quotidienne n'entraîne pas de problèmes en terme de variabilité d'effets intra-individuelle.

De manière analogue avec les effets observés suite à l'administration de sémaglutide hebdomadaire SC, l'effet du sémaglutide oral a été évalué sur l'apport énergétique, la préférence alimentaire, l'appétit, le contrôle de l'alimentation et le poids corporel chez des sujets avec DT2. Après 12 semaines de traitement, l'apport énergétique *ad libitum* était réduit sous sémaglutide oral par rapport au placebo, avec réduction de la masse grasse corporelle, augmentation de la satiété après petit-déjeuner riche en graisses, et un meilleur contrôle de l'alimentation (7).

PIONEER - PROGRAMME INTERNATIONAL D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 3

Ces essais cliniques randomisés ont évalué l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral par rapport à différents comparateurs, placebo ou actifs, dans une série de populations de patients DT2 aux différents stades de l'histoire naturelle de l'hyperglycémie, de la perte de fonction sécrétoire, et de l'échelonnement des thérapeutiques hypoglycémiantes, et/ou représentant des populations spéciales, notamment l'insuffisance rénale chronique (études *PIONEER 1* à *5*, *7* et *8*). *PIONEER-6* était une étude de sécurité CV destinée à documenter, en conformité avec les prérequis de la FDA en matière de médicaments hypoglycémiantes nouvelles, la sécurité CV à long terme du sémaglutide oral sur la base de la survenue d'un critère d'évaluation composite de décès CV, d'infarctus myocardique (IM) non-fatal, et d'accident cérébro-vasculaire (AVC) non-fatal. La durée de cette étude n'était pas pré-déterminée, mais contingentée par la survenue d'un nombre suffisants d'événements CV majeurs (8,9).

PIONEER-1 a comparé l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral, en monothérapie vs. placebo chez des patients DT2 traités uniquement par mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire et exercice physique). Trois dosages du sémaglutide (3mg/j, 7 mg/j & 14 mg/j) ont été étudiés dans des groupes suivis de manière parallèle vs. le groupe placebo, pendant 26 semaines. La monothérapie par sémaglutide oral a montré au terme du suivi une diminution supérieure et pertinente au plan clinique de l'HbA1c (3 doses testées) et une perte de poids (dose de 14 mg/j) par rapport au placebo. Le sémaglutide oral était bien toléré tout au long de l'étude, avec un profil de sécurité

et des effets secondaires conformes à ce qui était pressenti sur la base de l'expérience clinique acquise avec les GLP1-RA à administration SC, à l'exception évidemment des problématiques liées à l'administration SC. La majorité des effets indésirables gastro-intestinaux rapportés étaient de gravité légère à modérée, et consistaient majoritairement en nausées, vomissements ou diarrhée (10).

PIONEER-2 avait pour objectifs d'évaluer, de manière randomisée et ouverte pendant 52 semaines, l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral (à dose croissante jusqu'à 14 mg/j) par rapport à l'empagliflozine à dose maximale (25 mg), un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2I), chez des patients DT2 non contrôlés par une monothérapie par metformine. Le sémaglutide oral a été initié à 3 mg/j une fois par jour, augmenté à 7 mg/j (semaine 4), et à 14 mg/j (semaine 8). Après 26 semaines, le sémaglutide oral s'est révélé plus efficace que l'empagliflozine à réduire l'HbA1c, mais pas le poids corporel. Après 52 semaines, l'HbA1c et le poids corporel étaient davantage améliorés par le sémaglutide oral que par l'empagliflozine. Le sémaglutide oral était bien toléré dans cette étude, avec le profil de sécurité habituellement décrit pour les GLP1-RA à administration SC (11).

PIONEER-3 avait pour but de comparer, de manière randomisée et en double aveugle, l'efficacité et la sécurité à long terme du sémaglutide oral par rapport à la sitagliptine (100 mg), lorsqu'ajoutés à la metformine (avec ou sans sulfonilurée), chez des patients DT2. Le sémaglutide a été initié à 3mg/j et augmenté toutes les 4 semaines, d'abord à 7mg/j puis à 14mg/j. Après un suivi de 26 semaines (critère d'évaluation principal), le sémaglutide oral aux doses de 7mg/j et 14mg/j a entraîné des réductions significativement plus importantes d'HbA1c et de poids corporel par rapport à la sitagliptine 100 mg/j. Il n'y avait pas de différence significative en terme de réduction d'HbA1c entre sémaglutide 3 mg/j et sitagliptine 100 mg/j. Les événements indésirables à long terme observés sous sémaglutide oral dans *PIONEER-3* étaient en ligne avec ceux rapportés pour la classe des GLP1-RA à administration SC (12).

PIONEER-4 a évalué de manière randomisée et en double aveugle pendant 52 semaines le sémaglutide oral, à dose croissante jusqu'à 14 mg/j vs. liraglutide SC (dose croissante jusqu'à 1.8 mg/j) vs placebo, ces interventions étant ajoutées à la metformine (\pm SGLT2I) chez des patients DT2. Le critère d'évaluation principal était le changement d'HbA1c à la semaine 26 (supériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo et non-infériorité; supériorité par rapport au liraglutide SC), et le critère secondaire de confirmation était le changement de poids à la semaine 26 (supériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo et au liraglutide). Cette étude a montré que le sémaglutide oral était non inférieur au liraglutide SC (et supérieur au placebo) en terme de diminution d'HbA1c, et supérieur en terme de diminution du poids par rapport au liraglutide et au placebo. La sécurité et la tolérance du sémaglutide oral étaient similaires à celles du liraglutide SC (13).

PIONEER-5 a comparé de manière randomisée et en double aveugle pendant 26 semaines le sémaglutide oral,

à dose croissante jusqu'à 14 mg/j (vs. placebo) ajouté à la metformine ou une sulfonilurée (ou les deux) ou à une insuline basale (\pm metformine) chez des patients DT2 avec insuffisance rénale chronique modérée (filtration glomérulaire 30–59 mL/min/1.73 m²). Les paramètres d'évaluation étaient l'HbA1c à 26 semaines (critère primaire) et le changement de poids à 26 semaines (critère secondaire). Dans cette population spécifique de DT2, le sémaglutide oral s'est révélé efficace, et représente une option thérapeutique supplémentaire potentielle. La sécurité d'utilisation, y compris l'innocuité rénale, était conforme à celle documentée avec la classe des GLP1-RA à administration SC (14).

PIONEER-6 était une étude d'incidence d'événements CV majeurs, destinée à évaluer de manière randomisée et en double aveugle (durée médiane 68 semaines) la sécurité CV du sémaglutide oral, en visant une dose de 14 mg/j vs. placebo, ajouté aux traitements en cours (hypoglycémiant ou autres) prescrits en routine chez des patients DT2 à très haut risque CV, du fait d'une maladie CV avérée ou de facteurs de risque CV les mettant à haut risque de développer des événements CV délétères majeurs. Le critère d'évaluation principal était le temps écoulé jusqu'à la survenue d'un composite d'événements CV majeurs [décès CV, IM non fatal; et AVC non fatal] (non-infériorité vs. placebo). Les critères d'évaluation secondaires comportaient le temps écoulé jusqu'à la survenue du critère composite principal élargi (i) à l'angor instable/insuffisance cardiaque avec hospitalisation; (ii) les décès de toutes causes; (iii) les composants individuels des critères composites; et (IV) l'HbA1c; le poids; les lipides; & la pression artérielle (15).

Le critère d'évaluation primaire est survenu chez 3,8% des patients de *PIONEER-6* sous sémaglutide vs. 4,8% des patients sous placebo (rapport des risques 0,79; intervalle de confiance [IC] à 95% 0,57-1,11; P<0,001 pour non-infériorité). Des décès CV sont survenus chez 0,9% des patients sous sémaglutide et 1,9% des patients sous placebo (rapport des risques 0,49; IC 95% 0,27-0,92). Un infarctus myocardique non-fatal est survenu chez 2,3% des patients sous sémaglutide vs. 1,9% des patients sous placebo (rapport des risques 1,18; IC 95% 0,73-1,90). Un accident cérébro-vasculaire non-fatal est survenu chez 0,8% des patients sous sémaglutide vs. 1,0% des patients sous placebo (rapport de risque 0,74; IC 95% 0,35-1,57). Des décès de toutes causes sont survenus chez 1,4% des patients sous sémaglutide vs. 2,8% des patients sous placebo (rapport de risques 0,51; IC 95% 0,31-0,84). *PIONEER-6* démontre que le profil de risque CV du sémaglutide oral n'est pas inférieur à celui du placebo (15).

PIONEER-7 a étudié de manière randomisée dans une étude ouverte de 52 semaines l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral administré avec un ajustement flexible des doses vs. sitagliptine 100 mg chez des patients DT2 sous doses quotidiennes stables de 1-2 hypoglycémiant(s) oral(aux) [metformine, sulfonilurées, SGLT2I, ou thiazolidinedione]. La dose de sémaglutide oral (3 mg/j - 7 mg/j - 14 mg/j) était ajustée selon la cible d'HbA1c pré-spécifiée & la tolérance au traitement. L'objectif principal

était la proportion de patients avec HbA1c <7.0% à 52 semaines, et l'objectif secondaire était le changement de poids à 52 semaines. *PIONEER 7* a démontré la supériorité sur le contrôle glycémique et une perte de poids supérieure sous sémaglutide oral avec ajustement flexible de dose par rapport à la sitagliptine, avec un profil de sécurité comparable à celui des GLP1-RA à administration SC (16).

Une **prolongation de *PIONEER-7*** a été réalisée pendant 52 semaines additionnelles pour évaluer au long cours le traitement par sémaglutide oral et l'effet d'un remplacement de la sitagliptine 100 mg par le sémaglutide oral. La prise de sémaglutide oral à long terme (104 semaines) avec ajustement flexible des doses a montré une persistance de la réduction d'HbA1c, avec une diminution supplémentaire du poids, et une bonne tolérance au long cours. Le remplacement de la sitagliptine par le sémaglutide oral à dose flexible a maintenu la réduction d'HbA1c, et a permis à davantage de patients d'atteindre les objectifs d'HbA1c avec un recours moindre à des agents hypoglycémisants supplémentaires (17).

L'essai clinique ***PIONEER-8***, randomisé en double aveugle, a évalué pendant 52 semaines l'efficacité, la sécurité et la tolérance du sémaglutide oral ajouté à l'insuline (\pm metformine) vs. placebo, avec comme critère principal d'évaluation le changement d'HbA1c à 26 semaines, et comme critère secondaire le changement de poids à 26 semaines. Trois dosages du sémaglutide (3mg/j, 7 mg/j & 14 mg/j) ont été étudiés dans des groupes suivis de manière parallèle vs. le groupe placebo. *PIONEER-8* a montré que le sémaglutide oral était supérieur au placebo pour réduire l'HbA1c et le poids en ajout à l'insuline (\pm metformine) dans le DT2. Comme pour les autres études du programme *PIONEER*, la sécurité et la tolérance du sémaglutide oral étaient analogues à celles rapportées pour les GLP1-RA à administration SC (18).

EN PRATIQUE

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est indiqué chez l'adulte pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé au plan glycémique, 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, et **en association** avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Les effets secondaires sont analogues à ceux décrits pour le sémaglutide SC et les autres GLP1-RA à administration SC, en retranchant évidemment les problèmes éventuels aux sites d'injection de ces derniers.

Rybelsus® est disponible sous 3 dosages, contenant respectivement 3 mg, 7 mg, et 14 mg de sémaglutide.

Ces différents dosages sont destinés respectivement à l'initiation du traitement (**3 mg/jour** pendant le **1^{er} mois**), suivi d'une dose de maintenance (**7 mg/jour** pendant le **2^{ème} mois**, voire les **mois suivants**), et éventuellement, selon le contrôle glycémique individuel, d'une dose d'optimisation (**14 mg/jour** à partir du **3^{ème} mois** et pour les **mois suivants**).

Le comprimé doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée, sur un estomac vide, avec une gorgée d'eau (max 120 mL, soit ½ verre). Il est nécessaire d'attendre \geq 30 minutes avant de boire, manger et/ou prendre d'autres médicaments oraux. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un SGLT2I ou à une TZD, le traitement par metformine et/ou SGLT2I ou TZD peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfonyleurée ou par insuline, une diminution de la dose de la sulfonyleurée ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, l'expérience clinique de ce traitement chez les patients âgés de plus de 75 ans étant actuellement limitée. Aucun ajustement de dose n'est non plus nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (19). Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients en insuffisance rénale terminale. Enfin, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, même s'il convient d'être prudent chez les patients en insuffisance hépatique sévère, du fait de l'expérience limitée quant à l'utilisation du sémaglutide dans cette population (20).

Le sémaglutide oral ne doit pas être utilisé chez les diabétiques de type 1. Il n'y a pas de données cliniques concernant l'utilisation du sémaglutide oral chez les patients ayant eu une chirurgie bariatrique. Comme le sémaglutide retarde la vidange gastrique, il existe une possibilité de modifier l'absorption d'autres médicaments administrés par voie orale, notamment lors d'un traitement par levothyroxine, pour lequel une surveillance des paramètres thyroïdiens est préconisée (21). En cas de (projet de) grossesse, le sémaglutide doit être interrompu, >2 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie. Il en est de même en cas d'allaitement.

Les conditions de remboursement (autorisation préalable de la Mutuelle ou Trajets de Soins Diabète) sont identiques à celles des GLP1-RA à administration SC, à savoir DT2 avec HbA1c >7.5% sous metformine (\pm autres hypoglycémisants, y compris insuline mais à l'exclusion de SGLT2I ou d'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4), et obésité avec indice de masse corporelle >30 kg/m² avant traitement.

TABEAU 1. CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INTERNATIONAUX DE PHASE 3 AVEC SÉMAGLUTIDE ORAL (PROGRAMME PIONEER)

Nom de l'étude	n patients	type de diabète	durée (semaines)	type d'étude	traitement	comparateur	objectif principal	objectifs secondaires principaux	identifiant
PIONEER 1	703	DT2	26	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) en monothérapie	placebo	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines	NCT02906930
PIONEER 2	822	DT2	52	randomisée; ouverte; efficacité; sécurité	semaglutide oral (dose croissante jusqu'à 14 mg) ajouté à la metformine	empagliflozine 25 mg	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines	NCT02863328
PIONEER 3	1864	DT2	78	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) ajouté à la metformine (± sulfonylurée)	sitagliptine 100 mg	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines; changement d'HbA1c et de poids à 52 semaines & 78 semaines	NCT02607865
PIONEER 4	711	DT2	52	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité	semaglutide oral (dose croissante jusqu'à 14 mg) vs. liraglutide (dose croissante jusqu'à 1.8 mg) ajouté à la metformine (± SGLT2)	liraglutide ou placebo	changement d'HbA1c à 26 semaines (supériorité vs. placebo; non-infériorité & supériorité vs. liraglutide)	changement de poids à 26 semaines (supériorité vs. placebo & liraglutide)	NCT02863419 EudraCT 2015-005210-30
PIONEER 5	324	DT2	26	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité; patients avec insuffisance rénale chronique modérée	semaglutide oral (dose croissante jusqu'à 14 mg) ajouté à la metformine ou une sulfonylurée (ou les deux) ou à une insuline basale (± metformine)	placebo	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines	NCT02827708 EudraCT 2015-005326-19
PIONEER 6	3183	DT2	68	randomisée; double aveugle; patients avec maladie CV ou maladie rénale chronique avérées & avec plusieurs facteurs de risque CV; survenue d'un composite d'événements CV	semaglutide oral (dose visée 14 mg) ajouté aux traitements courants	placebo	temps jusqu'à la survenue d'un événement CV majeur [combinaison de décès CV, d'IM non fatal; et d'AVC non fatal] (non-infériorité vs. placebo)	temps jusqu'à la survenue du critère composite principal élargi (i) à l'angor instable/insuffisance cardiaque avec hospitalisation; (ii) décès de toutes causes; (iii) composants individuels des critères composites; (iv) HbA1c; poids; lipides; & pression artérielle	NCT02692716
PIONEER 7	504	DT2	52	randomisée; ouverte; efficacité; sécurité; semaglutide oral avec ajustement flexible des doses; patients sous doses quotidiennes stables de 1-2 hypoglycémiantes oraux (metformine, sulfonylurées, SGLT2, TZD)	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) ajusté selon HbA1c pré-spécifiée & tolérance	sitagliptine 100 mg	proportion avec HbA1c <7,0% à 52 semaines	changement de poids à 52 semaines	NCT02849080 EudraCT 2015-005593-38
PIONEER 7 - prolongation	382	DT2	52	randomisée; ouverte; efficacité & sécurité à long terme; durabilité du semaglutide oral avec ajustement flexible des doses; remplacement de sitagliptine 100 mg par semaglutide oral	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) ajusté selon HbA1c pré-spécifiée & tolérance	sitagliptine 100 mg	aucun	durabilité; changement d'HbA1c et du poids corporel; HbA1c <7,0%; combinaison d'HbA1c <7,0% et réduction ≥ 1% d'HbA1c à 104 semaines; remplacement: HbA1c; poids; glycémie à jeun; DT2Q; HbA1c <7,0% et ≤ 6,5%; perte de poids ≥ 5%; HbA1c <7,0% sans hypoglycémie/prise de poids; HbA1c <7,0% sans médicament de secours (104 vs. 52 semaines)	NCT02849080.
PIONEER 8	731	DT2	52	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité; tolérance	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) ajouté à l'insuline (± metformine)	placebo	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines	NCT03021187

AVC: accident vasculaire cérébral; DT2 : diabète de type 2; DT2Q: diabetes treatment & satisfaction questionnaire; CV : cardio-vasculaire; IM: infarctus myocardique; SC: sous-cutané; SGLT2: inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2; TZD: thiazolidinedione

CONCLUSIONS

La mise à disposition des patients DT2 d'une formulation orale d'un GLP1-RA est susceptible d'améliorer l'acceptation du traitement chez certains patients réfractaires aux injections, même hebdomadaires, ou n'ayant pas l'autonomie thérapeutique requise pour s'administrer en SC un GLP1-RA. L'arrivée du premier GLP1-RA oral à prise unique quotidienne est d'autant plus intéressante qu'elle devrait faciliter l'usage de cette

classe de manière précoce chez de nombreux patients DT2, souvent suivis en première ligne, encore au début de l'histoire naturelle du DT2 (et donc de l'échelonnement thérapeutique des agents hypoglycémisants), souvent non-insulino-requérants, et ce dès l'échec de la monothérapie par metformine. Cette formulation orale devrait permettre d'amorcer plus tôt le traitement par GLP1-RA chez certains patients, en améliorant l'acceptation et l'observance thérapeutique par rapport à une formulation injectable.

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association Glycemic targets: Standards of medical Care-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:573-584.
2. 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.
3. Buckley ST, Baekdal TA, Vegge A, *et al*. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide 1receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018; 10(467). doi: 10.1126/scitranslmed.aar7047.
4. Renukuntla J, Vadlapudib AD, Pateet A, *et al*. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int J Pharm*. 2013; 447:75-93.
5. Baekdal TA, Breitschaft A, Donsmark 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.
6. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, *et al*. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58:781-791.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchiet Y, *et al*. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42:1724-32.
11. 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; 42:2272-2281.
12. 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.
13. Pratley R, 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.
14. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, *et al*. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7:515-27.
15. Husain M, Birkenfeld AD, Donsmark M, *et al*. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381:841-851.
16. 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.
17. Buse JB, Bode BW, Mertens A, *et al*. Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diab Res Care*. 2020; 8:e001649.
18. Zinman B *et al*. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019; 42:2262-2271.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

AFFILIATIONS

Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

PR. MICHEL P. HERMANS
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique