

Semaglutide (Ozempic®), nouvel analogue du GLP-1 à administration hebdomadaire destiné au traitement du diabète de type 2

Michel P. Hermans

Semaglutide (Ozempic®), a new weekly GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes mellitus

Semaglutide is a GLP-1 analogue recently marketed in Belgium for the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes, by weekly subcutaneous administration. Among GLP-1 receptor agonists, semaglutide, at a maintenance dose of 0.5 or 1.0 mg/week, is currently the most effective compound for reducing chronic hyperglycaemia and body weight, as monotherapy or in combination with other hypoglycaemic medications, including basal insulin. The SUSTAIN 6 study also suggests a clinical benefit at the cardiovascular level. The tolerance and safety of semaglutide are comparable to those of other GLP-1 receptor agonists currently available in Belgium.

KEY WORDS

Semaglutide, glucagon-like peptide-1, type 2 diabetes, HbA1c, body weight, cardiovascular event

Le semaglutide est un analogue du GLP-1 récemment commercialisé en Belgique pour le traitement glycémique des patients diabétiques de type 2 par administration hebdomadaire sous-cutanée. Parmi les agonistes du récepteur au GLP-1, le semaglutide, à la dose d'entretien de 0,5 ou 1,0 mg/semaine, est actuellement le composé le plus efficace pour réduire l'hyperglycémie chronique et le poids corporel en monothérapie ou en ajout à d'autres médicaments hypoglycémiantes, y compris l'insuline basale. L'étude SUSTAIN 6 suggère en outre un bénéfice clinique au niveau cardiovasculaire. La tolérance et l'innocuité du semaglutide sont comparables à celles d'autres agonistes du récepteur au GLP-1 disponibles en Belgique.

INTRODUCTION

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est une hormone incrétine sécrétée par les cellules L de l'intestin grêle. Le GLP-1, les analogues du GLP-1, et les agonistes du récepteur au GLP-1 (GLP-1R) non-analogues du GLP-1, stimulent tous la sécrétion d'insuline et inhibent la sécrétion de glucagon, de manière glucose-dépendante via le GLP-1R, induisant une baisse de la glycémie sans potentiel hypoglycémique intrinsèque. Outre l'effet anti-hyperglycémique, des études cliniques ont démontré que l'administration de GLP-1 ou de certains des analogues du GLP-1 peut améliorer également la satiété, réduire la sensation de faim, et diminuer les apports énergétiques, un ensemble d'effets susceptibles d'induire une diminution cliniquement significative du poids corporel. Au cours des dernières années, une série d'analogues du GLP-1 et d'autres agonistes du GLP-1R non-analogues au GLP-1 ont été commercialisés dans le but de contrôler l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 (DT2). Ces molécules sont administrées par voie sous-cutanée (SC) avec une fréquence d'administration allant de 2/jour à 1/jour, et plus récemment 1/semaine. Cet article décrit les caractéristiques principales du semaglutide, un nouvel analogue du GLP-1 agoniste du GLP-1R, à administration hebdomadaire SC, destiné au traitement du DT2 et récemment commercialisé en Belgique sous le nom d'Ozempic® (1-5). Il existe par ailleurs une forme orale de semaglutide, non encore commercialisée en Belgique, qui n'est pas l'objet du présent article (6-8).

PHARMACOLOGIE & EFFETS BIOLOGIQUES

Le liraglutide est un analogue acylé du GLP-1 qui se lie à l'albumine et qui résiste à la dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase 4, permettant une administration sous-cutanée (SC) quotidienne. Etant donné l'efficacité marquée du liraglutide pour traiter l'hyperglycémie dans le DT2 et diminuer le poids corporel chez des DT2 ou des obèses non-diabétiques, le semaglutide a été synthétisé de manière à pouvoir espacer l'administration chez l'homme à 1 injection SC hebdomadaire d'une molécule gardant des effets glycémiques et pondéraux marqués. Ceci a été obtenu en augmentant l'affinité pour l'albumine et en prévenant la dégradation métabolique, la liaison espacée avec un acide gras permettant d'obtenir une affinité de liaison marquée pour l'albumine. Le semaglutide a deux substitutions d'acides aminés par rapport au GLP-1 humain (Aib8, Arg34) et est acylé au niveau de la lysine 26. La demi-vie chez l'homme est de 165 h. Le semaglutide, comme le liraglutide, est un analogue de structure moléculaire très proche de celle du GLP-1 humain, de manière à reproduire les effets de l'hormone naturelle, tout en réduisant le risque d'immunogénicité (1-5).

L'ensemble des données de pharmacologie clinique et d'essais de phase 3 montre que la pharmacocinétique du semaglutide au niveau d'une population avec DT2 est hautement prévisible, avec une variabilité interindividuelle limitée qui est principalement influencée par le poids corporel (4). Le mécanisme d'action de la perte de poids induite par le semaglutide SC a été étudié dans un essai clinique croisé randomisé, à double insu vs *placebo*, d'une durée de 12 semaines à la dose hebdomadaire de 1,0 mg chez des sujets obèses. Sous semaglutide, l'apport énergétique *ad libitum* était considérablement réduit par rapport au *placebo*, avec une perte de poids substantielle attribuée également à la réduction de l'appétit, à la

diminution des fringales, à un meilleur contrôle global de la prise alimentaire, avec notamment une préférence réduite pour les aliments gras et/ou caloriques (2). Suite à l'administration SC de 0,5 mg de semaglutide, et après ajustement pour le sexe, l'âge et le poids corporel, l'exposition à cet analogue du GLP-1 en terme de pharmacocinétique des concentrations plasmatiques, et la tolérance au composé ne différaient pas entre sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère et ceux avec fonction rénale normale. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer un ajustement posologique du semaglutide SC chez les insuffisants rénaux (5).

LE PROGRAMME SUSTAIN : ÉTUDES CLINIQUES D'EFFICACITÉ ET D'INNOCUITÉ

Le programme d'études SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*) est constitué d'essais cliniques comparatifs et randomisés de phase 3 concernant l'efficacité et l'innocuité de l'administration SC hebdomadaire de semaglutide par rapport à des molécules de comparaison ou un *placebo*. SUSTAIN a été réalisé chez plus de 8500 patients avec DT2 représentatifs des besoins pharmacologiques de traitement anti-hyperglycémique relatifs à différents degrés de perte de fonction β -pancréatique (11-20).

Sept études d'efficacité ont été réalisées. Il s'agissait d'essais cliniques randomisés, multicentriques, contrôlés, à groupes parallèles, au cours desquels deux doses de semaglutide SC hebdomadaire ont été évaluées (0,5 mg et 1,0 mg), à l'exception de SUSTAIN 3 et 9, où une dose unique de 1,0 mg a été utilisée. SUSTAIN 1, 2, 5 et 9 étaient des essais menés à double insu, tandis que SUSTAIN 3, 4 et 7 étaient des essais ouverts (11-15;19;20) (Figure 1 et Figure 2).

FIGURE 1. Effets glycémiques du semaglutide dans le programme SUSTAIN

(Représentation graphique utilisée en accord avec Novo Nordisk ; * : $p < 0.001$ vs comparateur)

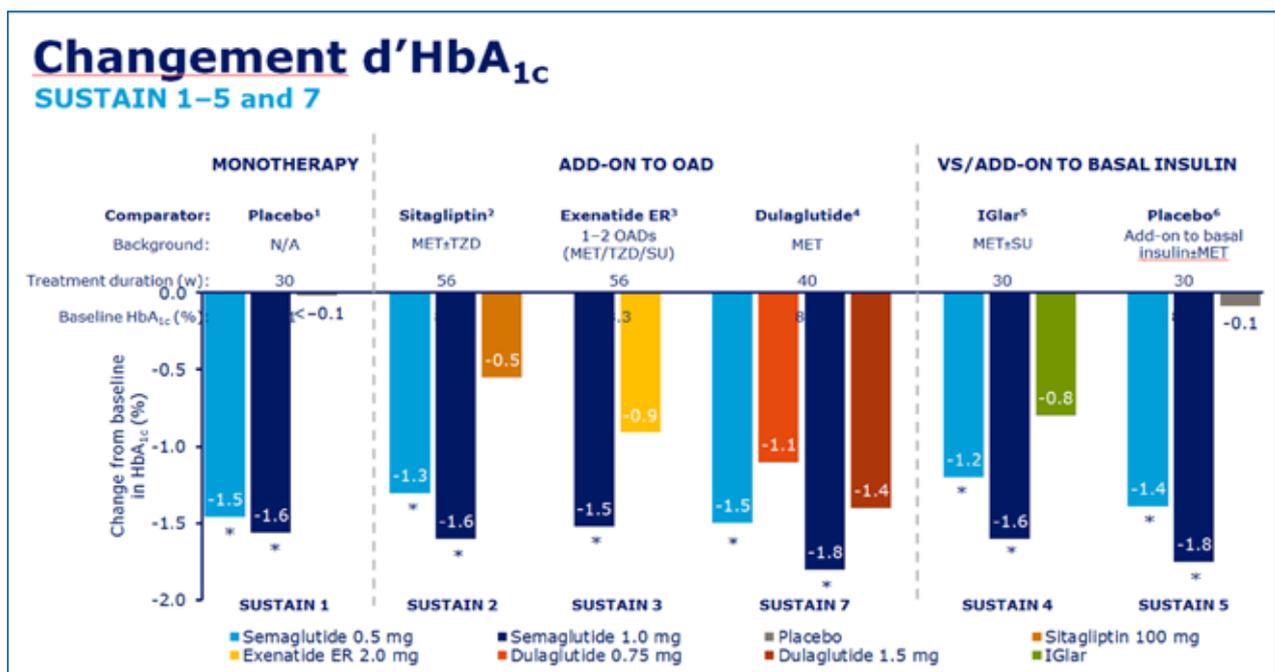
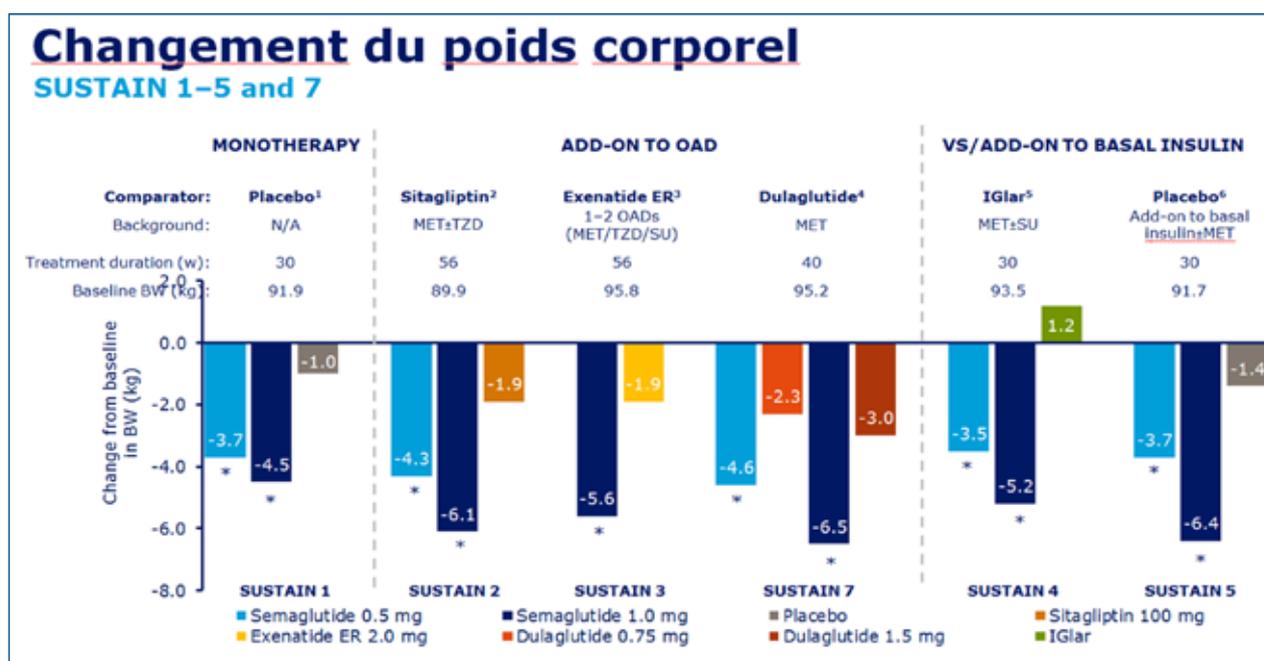


FIGURE 2. EFFETS PONDÉRAUX DU SEMAGLUTIDE DANS LE PROGRAMME SUSTAIN

(Représentation graphique utilisée en accord avec Novo Nordisk ; * : p<0.001 vs comparateur)



SUSTAIN 6 était une étude prospective de sécurité cardiovasculaire (CV), non destinée à démontrer l'efficacité anti-hyperglycémique du semaglutide, mais réalisée pour établir la sécurité d'utilisation CV de cet agoniste du GLP-1R par rapport à un placebo dans une population DT2 à haut risque de survenue d'événements CV à l'inclusion (16,17).

Les études SUSTAIN 1, 5, 6 et 9 sont menées contre placebo, alors que les études SUSTAIN 2, 3, 4, 7, 8 et 10 sont des essais cliniques « au coude à coude » (head-to-head) avec des médicaments comparateurs actifs: sitagliptine (SUSTAIN 2) ; exenatide à libération prolongée (SUSTAIN 3) ; insuline glargine (SUSTAIN 4) ; dulaglutide (SUSTAIN 7) ; canagliflozine (SUSTAIN 8, non encore publiée) ; et liraglutide (SUSTAIN 10, non encore publiée).

SUSTAIN 1 a évalué l'efficacité, l'innocuité et la tolérance d'une monothérapie par semaglutide, comparativement à un placebo, chez 387 patients DT2 naïfs de traitement pharmacologique et traités par régime et exercice. L'HbA1c moyenne en début de l'étude était de 8,05%; après 30 semaines, l'HbA1c avait significativement diminué de -1,45% sous 0,5 mg de semaglutide (différence vs placebo -1,43%; p<0,0001) et de -1,55% avec 1,0 mg de semaglutide (différence vs placebo -1,53%, p<0,0001). Dans SUSTAIN 1, le poids moyen en début d'étude était de 91,9 kg. Après 30 semaines, le poids avait significativement diminué : -3,73 kg sous 0,5 mg de semaglutide (différence vs placebo -2,75 kg; p<0,0001) et de -4,53 kg sous 1,0 mg de semaglutide (différence vs placebo -3,56 kg; p<0,0001). Dans cette étude, le semaglutide avait un profil d'innocuité semblable à celui d'autres agonistes du GLP-1R (11).

SUSTAIN 2 a évalué l'efficacité et l'innocuité du semaglutide par rapport à l'inhibiteur de la dipeptidyl

peptidase-4 (DPP-4) sitagliptine chez 1225 patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine et/ou thiazolidinedione. L'HbA1c moyenne en début d'étude était de 8,1%. Après 56 semaines, l'HbA1c était réduite de -1,3% sous 0,5 mg de semaglutide, de -1,6% sous 1,0 mg de semaglutide, et de -0,5% sous sitagliptine (différence vs sitagliptine -0,77% sous semaglutide 0,5 mg et -1,06% sous semaglutide 1,0 mg; p<0,0001 pour non-infériorité et supériorité, et pour les 2 doses de semaglutide vs sitagliptine). Dans SUSTAIN 2, le poids corporel moyen en début d'étude était de 89,5 kg; après 56 semaines, le poids a diminué de -4,3 kg sous 0,5 mg de semaglutide, de -6,1 kg sous 1,0 mg de semaglutide, et de -1,9 kg sous sitagliptine (différence vs sitagliptine -2,35 kg (semaglutide 0,5 mg) et -4,20 kg (semaglutide 1,0 mg); p<0,0001 pour une supériorité des 2 doses de semaglutide vs. sitagliptine). SUSTAIN 2 montre que le semaglutide SC hebdomadaire ajouté à une mono- ou bithérapie orale est supérieur à la sitagliptine pour améliorer le contrôle glycémique et réduire le poids corporel de patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine et/ou thiazolidinedione. Le profil d'innocuité était semblable à celui d'autres agonistes du GLP-1R (12).

SUSTAIN 3 a comparé l'efficacité et l'innocuité de 1,0 mg de semaglutide hebdomadaire par rapport à 2,0 mg d'exenatide à libération prolongée (ER; extended release) hebdomadaire chez 813 patients DT2 sous anti-diabétiques oraux. Le critère d'évaluation principal était la variation d'HbA1c après 56 semaines de traitement au coude à coude par ces 2 agonistes du GLP-1R par rapport aux valeurs en début d'étude. L'HbA1c moyenne de départ était de 8,3 %. Elle diminuait de -1,5% avec le semaglutide et de -0,9% avec l'exenatide ER (différence de traitement vs exenatide -0,62% ; p <0,0001 pour non-infériorité et supériorité). Dans SUSTAIN 3, le poids corporel moyen en

début d'étude était de 95,8 kg. Une diminution pondérale de -5,6 kg était observée sous semaglutide vs -1,9 kg sous exenatide ER (différence moyenne entre ces 2 agonistes du GLP-1R: -3,78 kg en faveur du semaglutide; $p < 0,0001$). Un nombre significativement plus élevé de patients (67%) traités par semaglutide atteignaient la cible d'HbA1c $< 7,0\%$, vs 40% sous exenatide ER. Les deux molécules présentaient un profil d'innocuité similaire. Des effets indésirables gastro-intestinaux étaient plus fréquemment notés sous semaglutide (42% vs 33% sous exenatide ER), tandis que des réactions aux points d'injection SC étaient plus souvent rapportées sous exenatide ER (22% vs 1% sous semaglutide) (13).

SUSTAIN 4 a comparé l'efficacité et l'innocuité du semaglutide SC administré 1 fois par semaine (0,5 mg et 1,0 mg) par rapport à une administration quotidienne d'insuline basale glargine, en ajout à de la metformine, associée ou non à la prise de sulfonilurée, chez 1089 patients DT2 n'ayant jamais reçu auparavant d'insuline. Le critère d'évaluation principal était le changement d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude (30 semaines). Le critère d'évaluation secondaire de confirmation était la variation du poids corporel entre le début et la fin de l'étude. L'HbA1c moyenne en début d'étude était de 8,17%. Après 30 semaines de traitement au coude à coude, l'HbA1c a diminué de -1,21% sous semaglutide 0,5 mg, de -1,64% sous semaglutide 1,0 mg, et de -0,83% sous insuline glargine, soit une différence moyenne d'HbA1c (vs glargine) de -0,38% sous semaglutide 0,5 mg et de -0,81% sous semaglutide 1,0 mg ($p < 0,0001$).

Dans SUSTAIN 4, le poids corporel moyen en début d'étude était de 93,5 kg. Après 30 semaines, les patients traités par 0,5 mg et 1,0 mg de semaglutide ont présenté une diminution pondérale moyenne de -3,47 kg et -5,17 kg, respectivement, contre un gain de poids moyen de +1,15 kg chez les patients traités par glargine. Ceci représente une différence moyenne de poids en faveur du semaglutide (vs insuline glargine) de -4,62 kg (semaglutide 0,5 mg), et de -6,33 kg (semaglutide 1,0 mg) (deux $p < 0,0001$). Des hypoglycémies graves ou confirmées par glucométries ont été rapportées chez 4% des patients traités par semaglutide 0,5 mg, 6% des patients traités par semaglutide 1,0 mg, et 11% des patients traités par insuline glargine ($p = 0,0021$ pour semaglutide 0,5 mg et $p = 0,0202$ pour semaglutide 1,0 mg vs insuline glargine), la plupart des hypoglycémies rapportées dans SUSTAIN 4 survenant par ailleurs chez des patients recevant une sulfonilurée. SUSTAIN 4 montre que par rapport à l'insuline glargine administrée quotidiennement, un traitement hebdomadaire SC par semaglutide induit une réduction plus importante d'HbA1c et du poids corporel, avec moins d'épisodes hypoglycémiques, et était bien toléré, avec un profil de tolérance semblable à celui d'autres agonistes du GLP-1R. (14).

SUSTAIN 5 a évalué l'efficacité et l'innocuité du semaglutide à la dose de 0,5 mg ou 1,0 mg en complément de l'insuline basale, en ayant pour but de démontrer la supériorité

du semaglutide par rapport au placebo sur le contrôle glycémique de 397 patients DT2. Le critère principal d'évaluation était le changement du taux d'HbA1c entre le début de l'étude et après 30 semaines de traitement. Le critère d'évaluation secondaire confirmatoire était le changement du poids corporel entre le début de l'étude et la 30ème semaine. Au début de l'étude, l'HbA1c moyenne était de 8,4%. Après 30 semaines, les réductions moyennes d'HbA1c sous semaglutide 0,5 et 1,0 mg étaient de -1,4% et -1,8% par rapport à +0,1% sous placebo, soit une différence de traitement vs placebo de -1,35% et -1,75% ($p < 0,0001$ pour les 2 doses). Des épisodes d'hypoglycémie graves et/ou confirmés par glucométries ont été rapportés chez 8,3% et 10,7% des patients ayant reçu respectivement 0,5 mg et 1,0 mg de semaglutide, contre 5,3% des patients sous placebo ($p =$ non significatifs) (15).

Dans SUSTAIN 5, le poids corporel moyen a diminué sous semaglutide 0,5 et 1,0 mg par rapport au placebo, avec entre le début et la fin de traitement, des différences pondérales de -3,7 kg et -6,4 kg (semaglutide 0,5 mg et 1,0 mg), vs un gain de +1,4 kg sous placebo, soit une différence de traitement de -2,31 kg et de -5,06 kg en faveur de l'agoniste du GLP-1R ($p < 0,0001$ pour les 2 doses). SUSTAIN 5 démontre que le semaglutide SC hebdomadaire permet d'obtenir un contrôle glycémique supérieur et une réduction du poids corporel comparativement au placebo chez des patients DT2 sous insuline basale. Le semaglutide était bien toléré, avec un profil d'innocuité similaire à celui d'autres agonistes du GLP-1R.

SUSTAIN 7 a comparé au coude à coude le semaglutide SC hebdomadaire (0,5 mg ou 1,0 mg) avec le dulaglutide SC hebdomadaire (0,75 mg ou 1,5 mg) chez 1201 patients DT2 à l'équilibre glycémique insuffisant sous monothérapie par metformine à dose minimale de 1,5 g/jour (ou à dose maximale tolérée) pendant ≥ 3 mois avant inclusion. Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales après 40 semaines de traitement; le critère d'évaluation secondaire de confirmation était la variation du poids corporel à la 40ème semaine. L'HbA1c en début d'étude était de 8,2%. L'HbA1c a diminué de -1,5% sous semaglutide 0,5 mg vs -1,1% sous dulaglutide 0,75 mg, soit une différence entre traitements de -0,40% en faveur du semaglutide ($p < 0,0001$). L'HbA1c a diminué de -1,8% sous semaglutide 1,0 mg, vs -1,4% sous dulaglutide 1,5 mg, soit une différence entre traitements de -0,41% en faveur du semaglutide ($p < 0,0001$).

Dans SUSTAIN 7, le poids moyen en début d'étude était de 95,2 kg. Il a diminué de -4,6 kg sous semaglutide 0,5 mg vs -2,3 kg sous dulaglutide 0,75 mg, soit une différence entre traitements de -2,26 kg en faveur du semaglutide ($p < 0,0001$). Le poids a diminué de -6,5 kg sous semaglutide 1,0 mg contre -3,0 kg sous dulaglutide 1,5 mg, soit une différence entre traitements de -3,55 kg en faveur du semaglutide ($p < 0,0001$). Les troubles gastro-intestinaux étaient les effets indésirables les plus fréquemment signalés, rapportés chez 43% des patients sous semaglutide 0,5 mg, 44% des patients sous

semaglutide 1,0 mg, 33% des patients sous dulaglutide 0,75 mg, et 48% des patients sous dulaglutide 1,5 mg. SUSTAIN 7 démontre la supériorité du semaglutide pour améliorer le contrôle glycémique et réduire le poids corporel chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés sous monothérapie par metformine, avec une incidence de troubles gastro-intestinaux semblable entre les doses élevées des 2 molécules, et moindre pour la dose faible de dulaglutide. Le profil d'innocuité global était semblable entre le semaglutide et le dulaglutide (19).

SUSTAIN 9 a étudié chez 302 patients DT2 insuffisamment contrôlés l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de 1,0 mg de semaglutide à un traitement par inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2i), ce dernier en monothérapie, ou associé à une sulfonylurée (13% des patients) et/ou à de la metformine à la dose de ≥ 1500 mg/jour ou à dose maximale tolérée (72% des patients). Le semaglutide était administré à posologie initialement progressive (4 semaines à 0,25 mg, suivies de 4 semaines à 0,5 mg), jusqu'à la dose d'entretien (1,0 mg). Le critère d'évaluation principal était le changement du taux d'HbA1c entre le début de l'étude et après 30 semaines, et le critère secondaire confirmatoire était le changement du poids au cours de la même période.

Pour l'ensemble de la cohorte de SUSTAIN 9, l'HbA1c en début d'étude était de 8,0%, et le poids de 91,7 kg. Les patients ayant reçu du semaglutide ont présenté des réductions plus importantes d'HbA1c (différence de traitement -1,42 %) et du poids corporel (différence de traitement -3,81 kg) que ceux ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). 69,3% des patients ont rapporté des effets indésirables avec le semaglutide contre 60,3% sous placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient les plus fréquents (37,3% sous semaglutide contre 13,2% sous placebo). SUSTAIN 9 démontre que l'ajout de 1,0 mg de semaglutide à un traitement comprenant un SGLT-2i est généralement bien toléré, améliore nettement le contrôle glycémique, et réduit considérablement le poids corporel chez des patients DT2 mal contrôlés (20).

Les résultats des études **SUSTAIN 8** et **SUSTAIN 10**, dans lesquelles le semaglutide est comparé au coude à coude avec la canagliflozine et le liraglutide, respectivement, ne sont pas encore publiés.

SÉCURITÉ ET EFFETS CARDIOVASCULAIRES À LONG TERME

SUSTAIN 6 est une étude prospective randomisée destinée à établir l'innocuité cardiovasculaire à long terme du semaglutide administré par voie SC 1 fois/semaine chez 3297 patients DT2 à haut risque CV recevant un traitement habituel standard pour leur diabète, effectué en pré-approbation à la commercialisation. Cet essai clinique s'inscrit dans le cadre de la directive réglementaire de la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis d'Amérique, exigeant d'établir prospectivement l'innocuité CV des nouveaux traitements hypoglycémisants chez des patients avec DT2, afin d'exclure la possibilité d'un risque CV excessif,

qui se traduirait par une survenue accrue d'événements CV graves, cette dernière habituellement évaluée par le temps jusqu'à la survenue d'un premier événement constitutif d'un critère d'évaluation composite (mortalité CV, infarctus myocardique non-fatal, accident cérébro-vasculaire nonfatal), par comparaison à un traitement comparateur, habituellement un placebo. SUSTAIN 6 n'avait pas de durée pré-déterminée maximale de traitement par 0,5 mg ou 1,0 mg de semaglutide SC hebdomadaire, la durée étant à la fois à caractère événementiel et temporel, chaque patient devant participer à l'essai pendant au minimum 2 ans. La durée d'étude était co-conditionnée par la survenue d'un nombre suffisant d'événements CV permettant une inférence statistique valide sur la sécurité CV. En raison du critère temporel, le nombre final d'événements primaires observés ($n=254$) a été beaucoup plus élevé que le nombre d'événements primaires prévus ($n=122$) (16;17).

Au début de l'étude, 2735 des patients (83,0 %) avaient une histoire avérée de maladie CV, une maladie rénale chronique, ou les deux. 60,7% des patients étaient de sexe masculin; 41,5% avaient des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC); et 76,8 % avaient une maladie CV présente à l'inclusion. L'HbA1c moyenne en début d'étude était de 8,7%. Le critère d'évaluation principal de SUSTAIN 6 était un composite de 1ère occurrence de décès CV, d'infarctus du myocarde non-fatal ou d'AVC non-fatal. Au cours d'un suivi médian de 2,1 années, un événement CV est survenu chez 6,6% des patients sous semaglutide, contre 8,9% sous placebo (rapport de risque 0,74; intervalle de confiance à 95% [IC], 0,58 à 0,95; $p < 0,001$ pour non-infériorité ; et $p = 0,02$ pour supériorité en *post hoc*).

Concernant les événements spécifiques, un infarctus du myocarde non-fatal est survenu chez 2,9% des patients sous semaglutide, vs 3,9% sous placebo (rapport de risque 0,74 ; IC 95%, 0,51 à 1,08; $p = 0,12$); et un AVC non-fatal est survenu chez 1,6% des patients sous semaglutide, vs 2,7% sous placebo (rapport de risque 0,61 ; IC 95%, 0,38 à 0,99; $p = 0,04$). Le taux de décès CV était semblable dans les 2 groupes. Une néphropathie incidente ou en aggravation était moins souvent observée sous semaglutide, tandis que des manifestations de rétinopathie (hémorragie vitreuse, cécité, besoin d'un agent intra-vitréen ou photo-coagulation) survenaient plus souvent sous semaglutide (rapport de risque 1,76 ; IC à 95%, 1,11 à 2,78; $p = 0,02$). Il y avait moins d'effets indésirables graves rapportés sous semaglutide, tandis que davantage de patients sous semaglutide interrompaient leur traitement en raison d'effets indésirables, généralement d'ordre gastro-intestinal.

L'étude prospective SUSTAIN 6 montre que chez des patients DT2 à risque CV élevé à l'inclusion, le taux de mortalité CV, d'infarctus du myocarde non-fatal, ou d'AVC non-fatal diminue significativement suite à l'administration hebdomadaire de 0,5 mg ou 1,0 mg de semaglutide par rapport à un placebo, confirmant la non-infériorité en évaluation initiale et la supériorité en analyse *post hoc* du semaglutide en matière de sécurité CV (16-18). Dans une analyse *post hoc* de SUSTAIN 6, le semaglutide

diminuait en effet le risque de survenue d'événements CV majeurs chez tous les sujets inclus dans l'étude par rapport au placebo, indifféremment du sexe, de l'âge ou du profil de risque CV à l'inclusion (16;17). La réduction d'événements CV et la cinétique de réduction rapide et croissante de survenue de 1ers événements CV sous cet agoniste du GLP-1R est d'une magnitude relative et absolue telle qu'elle suggère un bénéfice clinique évident au plan macro-macrovasculaire et pléiotropique à l'effet glycémique et pondéral chez des patients DT2 à haut risque CV.

Les données concernant la rétinopathie pour l'ensemble du programme SUSTAIN ont été évaluées, et une analyse *post hoc* de SUSTAIN 6 a été effectuée portant notamment sur l'étude de sous-groupes, visant à caractériser les patients à risque de rétinopathie incidente. Une analyse de médiation a utilisé comme co-variable le changement précoce d'HbA1c entre l'inclusion et la 16ème semaine sous semaglutide (ou placebo), pour examiner le rôle de l'ampleur et de la rapidité de la réduction glycémique comme facteur favorisant de rétinopathie. Il n'y avait pas de déséquilibre numérique dans les effets indésirables rétinien dans les études SUSTAIN 1 à 5. La majorité des effets indésirables rétinien dans SUSTAIN 6 coïncidaient avec l'ampleur et la rapidité de la réduction de l'HbA1c induites par le semaglutide dans la phase initiale de l'étude, chez un petit sous-groupe de patients caractérisés par une rétinopathie pré-existante, un mauvais contrôle glycémique, et sous insuline à l'inclusion. Cette analyse suggère que l'apparition, peu fréquente, d'une aggravation précoce d'une rétinopathie préexistante ressemble à l'aggravation, connue de longue date, liée à l'amélioration (trop) rapide et marquée du contrôle glycémique suite à l'introduction d'insuline chez des diabétiques mal contrôlés. Ceci justifie une attitude prudente en ce qui concerne l'aggravation potentielle d'une rétinopathie préexistante sous semaglutide chez des patients traités par insuline et mal contrôlés, et l'opportunité de disposer d'un examen récent du fond d'œil chez ce type de patient (17).

ASPECTS PRATIQUES

L'indication thérapeutique du semaglutide SC est le traitement de l'hyperglycémie d'adultes DT2 insuffisamment contrôlés, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, soit en monothérapie (quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications), soit en association avec d'autres médicaments destinés au traitement glycémique du diabète.

Le semaglutide est disponible sous forme de solution injectable, dans des stylos pré-remplis (Ozempic®), fournis avec 4 embouts NovoFine Plus pour l'injection SC. Trois dosages sont disponibles: 0,25 mg, 0,5 mg, et 1,0 mg. Chaque stylo contient 4 doses de semaglutide, à raison d'une dose hebdomadaire SC, soit 28 jours de traitement par stylo. La dose de 0,25 mg/semaine correspond à la dose d'initiation pour les patients naïfs au semaglutide. Après 4 semaines, cette dose est portée à la dose d'entretien de 0,5 mg/semaine. Au besoin, après une nouvelle période d'au moins 4 semaines, cette dose de 0,5 mg/semaine peut être portée à une dose d'entretien de 1,0 mg/semaine, qui correspond à la dose maximale d'Ozempic® administrable.

Concernant les sujets âgés, aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. Dans l'insuffisance rénale, aucun ajustement de dose n'est nécessaire dans l'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Le semaglutide n'est pas recommandé dans l'insuffisance rénale terminale. Aucun ajustement de dose n'est requis dans l'insuffisance hépatique. La sécurité et l'efficacité du semaglutide n'est pas connue chez les patients <18 ans. L'utilisation d'agonistes du GLP-1R peut occasionner des réactions indésirables, habituellement gastro-intestinales, souvent en début de traitement, justifiant la titration progressive par paliers d'au moins 4 semaines vers les doses d'entretien de 0,5 mg et 1,0 mg.

Lorsqu'Ozempic® est ajouté à un traitement pré-existant par sulfamidé hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamidé ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Les données des études au coude à coude du programme SUSTAIN et une étude de modélisation récente de la relation exposition-réponse montre que chez des patients déjà traités par agonistes du GLP-1R (liraglutide, dulaglutide ou exenatide à libération prolongée), leur remplacement par le semaglutide SC à administration hebdomadaire est susceptible d'induire une réduction supplémentaire d'HbA1c et du poids corporel. Lors d'une telle transition, une légère détérioration initiale du contrôle glycémique est attendue durant la phase de titration par Ozempic® 0,25 mg. Ceci peut être évité en démarrant, chez ce type de patients déjà traités par des doses d'entretien d'autres agonistes du GLP-1R, le traitement par Ozempic® à la dose de 0,5 mg (4).

Suite aux récents changements des conditions de remboursement en Belgique des traitements hypoglycémiant, Ozempic® est remboursé, depuis le 1er juillet 2019, en catégorie A pour les patients DT2 qui, au moment de la 1ère demande, sont insuffisamment contrôlés (HbA1c >7.5%), avec un indice de masse corporel (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ dès le stade de bithérapie avec metformine, et également en combinaison avec l'insuline.

RÉFÉRENCES

1. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, Madsen K *et al.* Discovery of the once-weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58:7370-80.
2. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19(9):1242-1251
3. Fonseca VA, Capehorn MS, Garg SK, Jódar Gimeno E, Hansen OH, Holst AG, *et al.* Reductions in insulin resistance are mediated primarily via weight loss in subjects with type 2 diabetes on semaglutide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 2. pii: jc.2018-02685. doi: 10.1210/jc.2018-02685.
4. Overgaard RV, Delff PH, Petri KCC, Anderson TW, Flint A, Ingwersen SH. Population pharmacokinetics of semaglutide for type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2019 Apr;10(2):649-662.
5. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Karsbøl JD, Lasseter K. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analog, in subjects with and without renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:1381-1390.
6. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:1571-1580.
7. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, *et al.* Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:499-508.
8. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, *et al*; PIONEER 3 Investigators. 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 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2019.2942.
9. DeVries JH, Desouza C, Bellary S, Unger J, Hansen OKH, Zacho J, Woo V. Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the SUSTAIN clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2426-2434.
10. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, *et al.* Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab.* 2019 Jan 4. pii: S1262-3636(18)30222-2. doi: 10.1016/j.diabet.2018.12.001.
11. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, Bain SC. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:251-260.
12. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:341-354.
13. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258-266.
14. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:355-366.

15. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, *et al.* Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:2291-2301.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.*; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
17. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, *et al.* Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:73.
18. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, *et al.* Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:889-897.
19. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:275-286.
20. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, *et al.* Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:356-367.

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique