

## SEMAGLUTIDE (Rybelsus®)

Date de l'évaluation: mars 2023

Le sémaglutide est un peptide agoniste du récepteur glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Comme le GLP-1 naturel, le sémaglutide conduit à une augmentation de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose et à une réduction de celle du glucagon. Le sémaglutide peut être administré par voie **orale, sous le nom de Rybelsus®**, ou **sous-cutanée, sous le nom de Ozempic®**. Une molécule améliorant l'absorption gastrointestinale du peptide, le salcaprozate sodium ou SNAC, entre dans la composition galénique de la formulation orale.

Sémaglutide est dérivé du peptide GLP-1 (94% d'homologie) avec certaines modifications d'acides aminés et l'addition d'un acide gras permettant une prolongation de la demi-vie.

L'indication suisse et européenne est pour Rybelsus® :

*« Rybelsus® est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé 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 de contre-indications ou d'une intolérance, soit en association avec d'autres médicaments hypoglycémifiants. »*

L'intérêt du Rybelsus® est évidemment sa prise orale qui le distingue des autres agonistes GLP1 comme le dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide qui sont administrés en sc. Les formulations disponibles sont des comprimés de 3 mg, 7 mg, 14 mg, chacun en association avec SNAC à 300 mg (dose constante).

### Pharmacocinétique

Sur le plan pharmacologique, on note une biodisponibilité de 1% expliquée par le caractère peptidique de la molécule, et ce malgré la présence de SNAC censé améliorer l'absorption. L'absorption de nourriture et de liquide tend à diminuer cette absorption, d'où une recommandation de prise de médicament à jeûn – cette recommandation est essentielle pour une bonne absorption du produit et l'obtention d'une dose qui sera efficace. La cinétique peut être considérée comme quasi linéaire. La demi-vie est de 145h, cette longue demi-vie est obtenue grâce à la chaîne lipidique arrimée au peptide et permettant une liaison à l'albumine (99% du produit lié). Le steady-state est atteint après 4-5 semaines.

Vu le caractère peptidique du sémaglutide, on ne s'attend pas à des interactions sur les cytochromes. Il est dégradé essentiellement par protéolyse. La co-administration d'inhibiteurs de la pompe à proton peut avoir un impact sur l'absorption du sémaglutide en favorisant l'action du SNAC entraînant une meilleure absorption du sémaglutide.

### Efficacité

Le sémaglutide oral a montré un effet hypoglycémiant dans toutes les études du programme PIONEER (Phase III pré-enregistrement). Pour le critère d'évaluation principal basé sur le changement de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) en pourcent, les doses de 3 mg, 7 mg et 14 mg de sémaglutide oral étaient supérieures au placebo (différence d'efficacité basée sur le

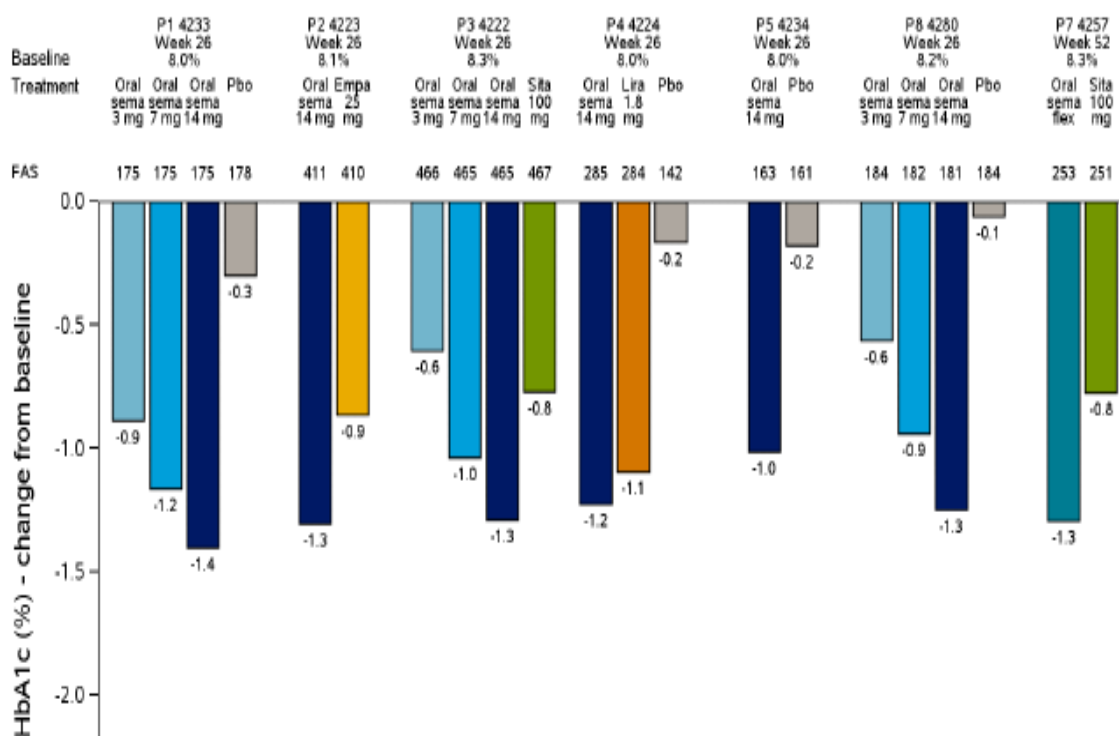
changement d'HbA1c [IC à 95 %]: -0,6 [-0,8; -0,4], -0,9 [-1,1; -0,6] et -1,1 [-1,3; -0,9]), respectivement (PIONEER 1).

Le sémaglutide oral 14 mg était supérieur à l'empagliflozine 25 mg (différence d'efficacité basée sur le changement d'HbA1c [IC à 95 %]: -0,4 [-0,6; -0,3]) (PIONEER 2) et à la sitagliptine 100 mg (différence d'efficacité [IC à 95 %]: -0,5 [-0,6; -0,4]) (PIONEER 3), et non inférieur au liraglutide SC 1,8 mg (différence d'efficacité [IC à 95 %]: -0,1 [-0,3; -0,0]) (PIONEER 4).

Le sémaglutide oral a abaissé la glycémie chez les patients déjà traités par insuline (différence d'efficacité basée sur le changement d'HbA1c [IC à 95 %] versus placebo pour 14 mg : -1,2 [-1,4; -1,0]) (PIONEER 8).

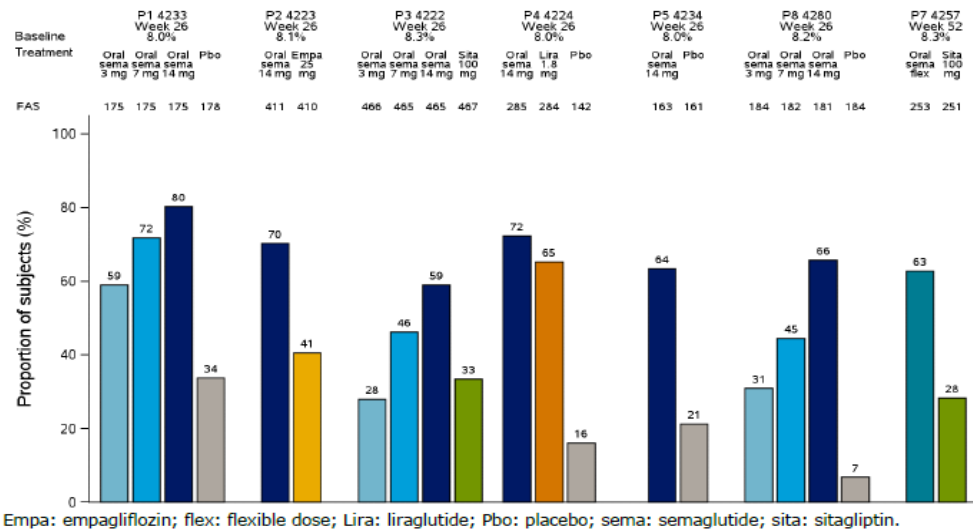
Les patients qui avaient une insuffisance rénale modérée présentaient également un effet hypoglycémiant, différence d'efficacité basée sur le changement d'HbA1c [IC à 95 %] versus placebo pour 14 mg : -0,8 [-1,0; -0,6] (PIONEER 5).

Une autre étude portant sur plus de 3 000 patients diabétiques à haut risques cardiaques (CV), destinée à documenter la sécurité CV à long terme du sémaglutide oral a montré une diminution de l'Hb1Ac de -1% vs -0.3% dans le groupe contrôle (PIONEER 6). Les résultats d'efficacité sont présentés dans la **Figure 1** ci-dessous (EPAR).

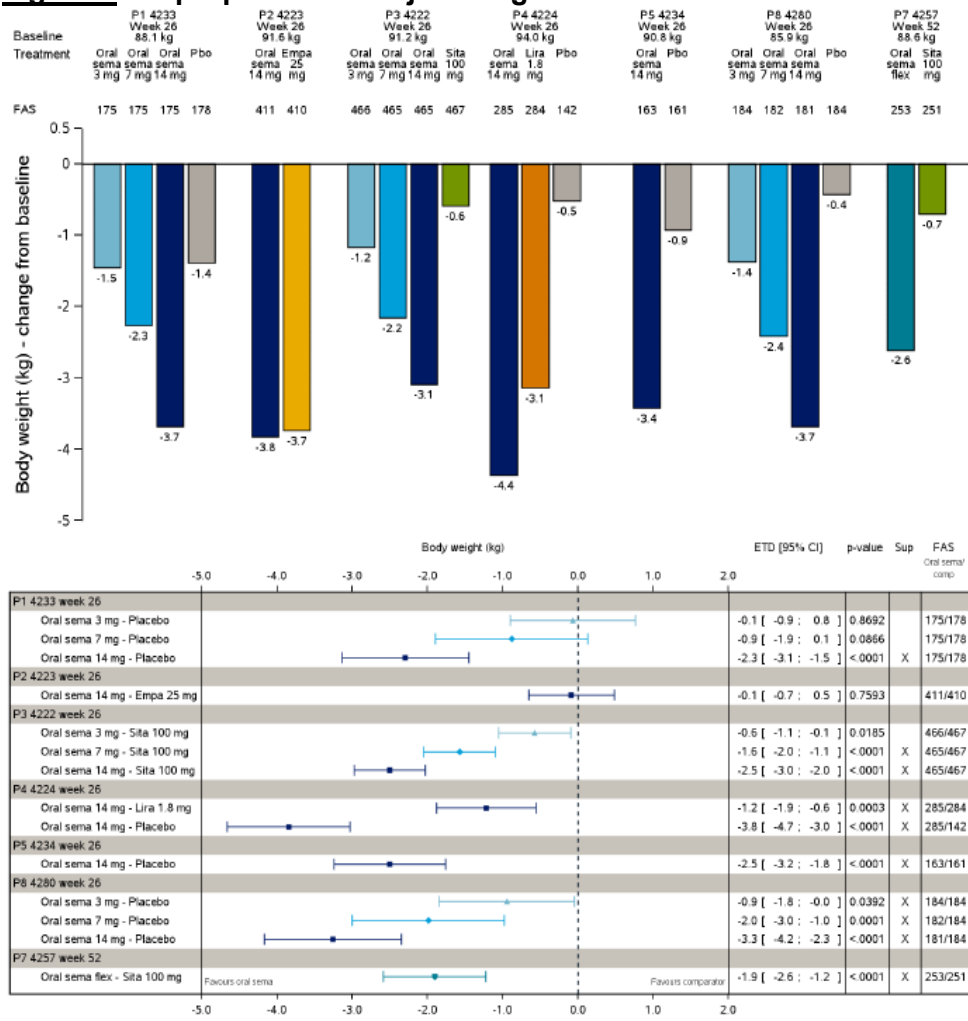


**Figure 1. Efficacité de sémaglutide sur la base de l'Hb1Ac**

La proportion de sujet atteignant une HbA1c de moins de 7% et l'effet sur la perte pondérale sont résumés dans les **figures 2 et 3** dans les essais principaux de Phase III (EPAR).



**Figure 2. La proportion de sujet atteignant une HbA1c de moins de 7%**



Empa: empagliflozin; FAS: full analysis set; flex: flexible dose; Lira: liraglutide; Pbo: placebo; sema: semaglutide; sita: sitagliptin; Sup: superiority

**Figure 3. Effet sur la perte pondérale (kg)**

## Sécurité médicamenteuse

Sur le plan clinique, l'ensemble des études de phase III rassemble 4116 sujets pour une exposition de 4379 patients-années. Les effets indésirables gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée) sont les plus fréquents. Ils apparaissent dose-dépendants et sont apparemment des effets de classe des agonistes GLP-1.

L'innocuité cardiovasculaire (CV) a été étudiée dans l'étude PIONEER 6 dans une population présentant un risque cardiovasculaire. Les patients du groupe sémaglutide oral ont présenté moins de événements CV (le critère combiné : décès cardiovasculaire, infarctus myocardique non mortel, AVC non mortel) par rapport au contrôle placebo (hazard ratio - HR [IC à 95 %]: 0,79 [0,57, 1,11]) bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative. En outre la mortalité cardiovasculaire (HR [IC à 95 %]: 0,49 [0,27, 0,92]) et la mortalité toutes causes confondues (HR [IC à 95%]: 0,44 [0,23, 0,82]) était statistiquement significativement réduite par rapport au placebo. Le sémaglutide n'apparaît pas avoir d'impact sur l'intervalle QT.

Le taux d'événements hypoglycémiques graves selon la classification ADA 2013 avec le sémaglutide oral était faible et comparable au taux observé avec le liraglutide et le dulaglutide. L'essai PIONEER 4 n'a montré aucune augmentation du risque d'événements de niveau 2 (hypoglycémie cliniquement significative) selon la classification ADA 2018/IHSG 2017 par rapport au liraglutide. Cependant, les événements de niveau 3 (sévères) étaient plus fréquents chez les patients traités par sémaglutide oral et, cette différence était la plus importante dans le sous-groupe de patients traités en outre avec de l'insuline (taux ajusté pour 100 années-patients (AP): 1,3 vs 0,6).

Les sujets ayant des antécédents de pancréatite ont été exclus des études PIONEER. Le taux d'événements de pancréatite aiguë était bas dans les bras de traitement des essais de phase IIIa et n'augmentait pas avec le sémaglutide oral (événements pour 100 années-patients : <0,1 vs 0,1) versus placebo.

La rétinopathie diabétique peut potentiellement s'aggraver en début de traitement avec des hypoglycémisants puissants, y compris les agonistes GLP-1. Un tel risque de rétinopathie ne peut pas être exclu pour le sémaglutide oral.

Des augmentations de CK ont été notées dans les études cliniques.

L'ensemble des essais PIONEER révèle un léger excès de tumeurs malignes et non-malignes dans le groupe des patients traités avec sémaglutide versus placebo (6.4% vs 5.7%), qui pourrait résulter d'une variation aléatoire. Le risque tumoral fait partie des risques monitorés dans le plan de gestion des risques du produit et est mentionné dans l'information professionnelle.

## Conclusion

Le Rybelsus® ou forme orale du sémaglutide montre une efficacité supérieure au placebo avec un effet dose-dépendant et il se compare favorablement à des comparateurs actifs antidiabétiques, notamment d'autres agonistes GLP1, en termes d'efficacité avec une action sur les critères d'évaluation liés au diabète (diminution de l'Hb1Ac, risque d'hypoglycémie) ainsi que sur le poids.

Il possède l'avantage pratique d'être disponible sous forme orale améliorant donc la compliance. En raison de la variabilité de l'absorption en fonction des repas, une certaine discipline est à respecter par le patient pour garantir une efficacité optimale du traitement oral.

Sur le plan de la sécurité, les effets indésirables gastro-intestinaux sont en première ligne, autrement le profil de sécurité apparaît similaire aux autres agonistes GLP1 injectables. Un signal sur un risque carcinogénique est mentionné dans les évaluations réglementaires mais n'a jusqu'à présent pas modifié une balance bénéfique risque considérée comme favorable pour les patients avec diabète de type 2.

### Références

EMA 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ozempic-h-c-004174-x-0021-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ozempic-h-c-004174-x-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

EMA 2020 EPAR [Rybelsus, INN-semaglutide \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus/rybelsus.htm)

M. Hunsain et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes N Engl J Med 2019 Aug 29;381(9):841-851.