

## Sémaglutide oral : la fin des analogues du GLP-1 injectables?

Les analogues du récepteur du glucose-like peptide-1 (GLP-1) ont transformé le traitement du diabète de type 2 (DB2) en permettant une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), du poids et du risque cardiovasculaire (CV). Jusqu'à récemment, la voie d'administration sous-cutanée freinait leur utilisation, mais un premier agoniste du GLP-1 oral est maintenant approuvé: le sémaglutide (Rybelsus<sup>MC</sup>). Il n'est pas encore remboursé par la RAMQ et coûte environ 230\$ par mois. L'INESSS a toutefois recommandé son remboursement en combinaison avec la metformine lorsque qu'une sulfonilurée est contre-indiquée ou inefficace<sup>2</sup>. Le sémaglutide doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant un repas ou la prise d'autres médicaments, et avec 120mL d'eau au maximum<sup>1</sup>. L'efficacité et l'innocuité du sémaglutide oral ont été évaluées dans plusieurs études financées par l'industrie.

- **Étude majeure d'innocuité cardiovasculaire (PIONEER 6) randomisée comparant le sémaglutide oral au placebo chez 3183 patients DB2 à haut risque CV (âge moyen 66 ans, 32% femmes, 85% avec antécédent CV +/- IRC) durant 16 mois<sup>3</sup>**
  - Issue primaire composée de mortalité CV/infarctus du myocarde (IM) non-fatals/accidents vasculaires cérébraux (AVC) non-fatals
    - Sémaglutide 3,8% vs placebo 4,8% (HR 0.79; IC95% 0,57-1,1)
    - Résultats limités par un manque de puissance statistique
  - Mortalité toute cause
    - 1,4% sémaglutide vs 2,8% placebo (HR 0,51; IC95% 0,31-0,84; NNT = 72)
    -
- **Méta-analyse en réseau incluant 27 études randomisées contrôlées comparant le sémaglutide oral 14mg aux analogues du GLP-1 sous-cutanés (durée moyenne de 26 semaines)<sup>4</sup>**
  - Diminution de l'HbA1c et du poids similaire aux autres analogues du GLP-1 disponibles
  - Innocuité similaire aux autres analogues du GLP-1
    - Effets indésirables les plus fréquents : nausées, vomissements.

### Notre avis

En diabète de type 2, les inhibiteurs du SGLT-2 et les analogues du GLP-1 sont les agents ayant démontré les bénéfices cliniques les plus importants. Le sémaglutide oral présente une efficacité, une innocuité et coût similaires aux analogues du GLP-1 sous-cutanés disponibles. La prise orale en fait toutefois un agent intéressant, bien que la prise à jeun puisse être contraignante. Comparativement aux inhibiteurs du SGLT-2, le sémaglutide oral mène à une perte de poids plus importante et présente profil d'innocuité distinct. Les inhibiteurs du SGLT-2 ont toutefois démontré des bénéfices plus intéressants au niveau rénal et en insuffisance cardiaque, en plus d'être moins dispendieux.<sup>5,6,7</sup> Le choix de l'agent devrait donc reposer sur processus de décision partagée avec le patient.

### Références

1. Novo Nordisk Canada inc. Monographie de produit : Rybelsus. [En ligne]. Mississauga, Ontario; 2020.
2. INESSS Gouvernement du Québec. Rybelsus<sup>MD</sup> : Diabète de type 2. Avis transmis au ministre en juin 2020. [En ligne]. 2020.
3. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et coll. N Engl J Med 2019;381(9):841-51.
4. Nuho S, Gupta J, Hansen BB, et coll. Diabetes Ther 2019;10(6):2183-99.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et coll. N Engl J Med 2019; 380:2295-2306
6. McMurray JV, Solomon SD, Inzucchi SE, et coll. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008
7. Zelniker T, Wiviott S, Raz I et coll. Circulation. 2019;139:2022–2031.

Auteur(s): Alexandre Bergeron, Pharm. D