

Folia Pharmacotherapeutica juni 2021

Semaglutide oraal: eerste orale GLP-1-analoog (bijgewerkt op 14/12/2021)

Update 14/12/2021: Rybelsus® is sinds 1 december 2021 beschikbaar en terugbetaald in België

Semaglutide oraal (Rybelsus®) is de eerste GLP-1-analoog die via orale weg wordt toegediend. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van type 2-diabetes, als aanvulling op levensstijlaanpassingen, wanneer metformine in monotherapie ontoereikend is.

- Semaglutide oraal in een dosering van 7 mg per dag en van 14 mg per dag is superieur ten opzichte van placebo **voor de glykemiecontrole** bij type 2-diabetespatiënten, ongeacht de duur van de diabetes, de aanwezigheid van complicaties en de combinatie of niet met andere diabetesbehandelingen. De glykemiecontrole met semaglutide oraal is vergelijkbaar met de glykemiecontrole met injecteerbaar semaglutide of met injecteerbaar liraglutide, een andere GLP-1-analoog. Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn op vlak van glykemiecontrole tussen semaglutide oraal en andere hypoglykemiërende geneesmiddelen (behalve misschien een licht superieur effect van semaglutide oraal ten opzichte van sitagliptine, een DPP-4-inhibitor).
- Semaglutide oraal geeft significante winst op het **gewicht**, zowel ten opzichte van placebo als vergeleken met sitagliptine en zelfs liraglutide.
- De **cardiovasculaire veiligheid** van semaglutide oraal is aangetoond, maar men ziet geen vermindering van de cardiovasculaire events ten opzichte van placebo, in tegenstelling tot sommige andere injecteerbare GLP-1-analogen.
- De **ongewenste effecten** van semaglutide oraal zijn vergelijkbaar met deze van de andere (injecteerbare) GLP-1-analogen en grotendeels van gastro-intestinale aard. Het bij injecteerbaar semaglutide opgemerkte risico van diabetische retinopathie, lijkt zich ook te bevestigen voor semaglutide oraal. Door de aanwezigheid van natriumsalcaprozaat (de hulpstof die de orale toediening mogelijk maakt) is een nauwgezette naleving van de wijze van inname van de orale vorm vereist om een vermindering van de hypoglykemiërende werkzaamheid en/of bijkomende risico's te vermijden. De patiënt moet het geneesmiddel op een lege maag innemen, met een beperkte hoeveelheid water (120 ml), en minstens 30 minuten wachten alvorens iets te eten, te drinken of andere geneesmiddelen in te nemen.

Het BCFI is van mening dat de informatie aan de patiënt en de strikte naleving van de wijze van inname essentieel zijn om een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid van semaglutide oraal te garanderen ten opzichte van de injecteerbare GLP-1-analogen en aldus het voordeel van de orale weg te behouden.

Semaglutide oraal (Rybelsus®) is recent beschikbaar gekomen op de Belgische markt (maar momenteel uitsluitend verkrijgbaar via parallelle distributie en voor ziekenhuisgebruik) (**update 14/12/2021:** Rybelsus® is sinds 1 december 2021 beschikbaar en terugbetaald in België). Het is het eerste geneesmiddel uit de klasse van de GLP-1-analogen dat oraal wordt toegediend. Volgens de SKP is semaglutide oraal geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes, als monotherapie, wanneer metformine ongeschikt wordt geacht, of in combinatie met andere hypoglykemiërende geneesmiddelen. Het is beschikbaar in de vorm van tabletten van 3, 7 en 14 mg. De aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt 3 mg eenmaal daags gedurende 30 dagen, gevolgd door 7 mg eenmaal daags gedurende 30 dagen. Indien nodig kan de dosering verhoogd worden naar maximum 14 mg eenmaal daags.¹

Natriumsalcaprozaat, een nieuwe hulpstof

Semaglutide bestaat al in injecteerbare vorm (specialiteit Ozempic®), die 1x/week wordt toegediend. De

toediening van semaglutide via orale weg wordt mogelijk gemaakt door de toevoeging van natriumsalcaprozaat (of SNAC voor *sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate*), dat de proteolytische afbraak van de molecule in de maag voorkomt en de passage doorheen het maagslijmvlies bevordert³. Semaglutide oraal is het eerste in de Europese Unie goedgekeurde geneesmiddel waarin deze hulpstof gebruikt wordt⁴. Bepaalde eigenschappen van natriumsalcaprozaat kunnen mogelijk het veilige gebruik ervan beperken⁵ (zie verder, Veiligheid). Elke tablet, ongeacht de dosering van semaglutide, bevat dezelfde dosis van de hulpstof. Wegens de mogelijke risico's te wijten aan de hulpstof wordt aanbevolen een dosis van 14 mg niet in te nemen als 2 tabletten van 7 mg⁵. De aanwezigheid van voedsel en/of een te grote hoeveelheid water in de maag vermindert de absorptie van semaglutide oraal. Daarom moet de patiënt semaglutide oraal op een lege maag innemen, met een beperkte hoeveelheid water (120 ml) en hierna minstens 30 minuten wachten alvorens iets te eten, te drinken of andere geneesmiddelen in te nemen³. Het niet naleven van deze strikte wijze van inname kan mogelijk invloed hebben op de werkzaamheid en de veiligheid van semaglutide oraal.⁵

Winst op de glykemiecontrole en op het gewicht, maar geen bewijs van winst op klinische eindpunten

Het PIONEER-programma

Semaglutide oraal werd onderzocht in een reeks klinische studies (PIONEER-programma), in verschillende klinische settings, maar grotendeels met een intermediair primair eindpunt: de glykemiecontrole³. Het effect op het gewicht wordt als secundair eindpunt beoordeeld. Slechts één studie, PIONEER 6⁶, onderzocht semaglutide oraal op klinische eindpunten, ten opzichte van placebo, bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico. Het gaat om een cardiovasculaire veiligheidsstudie. Er loopt nog een studie, die semaglutide oraal met placebo vergelijkt voor de preventie van een combinatie van majeure cardiovasculaire events (SOUL trial), maar de resultaten ervan worden niet vóór 2024 verwacht³. De studies die semaglutide oraal met placebo (PIONEER 1, 5 en 8 + cardiovasculaire veiligheidsstudie PIONEER 6)³, met sitagliptine (PIONEER 3)^{3,7} en met liraglutide (PIONEER 4)^{3,8} vergelijken, zijn dubbelblinde RCT's. De andere studies van het PIONEER-programma zijn "open-label" RCT's, wat een verhoogd risico op bias met zich meebrengt.

Werkzaamheid van semaglutide oraal

Glykemiecontrole

- Ten opzichte van placebo (PIONEER 1, 5, 6 en 8): semaglutide oraal in een dosering van 7 mg per dag en van 14 mg per dag is superieur ten opzichte van placebo en leidt tot een bijkomende reductie van HbA1c met ongeveer 1%³.
- Ten opzichte van de DPP-4-inhibitor sitagliptine (PIONEER 3 en 7):
 - In de dubbelblinde RCT PIONEER 3 bedraagt het verschil in HbA1c in het voordeel van semaglutide oraal (14 mg/d) 0,5%. Wanneer men op het vlak van glykemiecontrole een voordeel van een behandeling ten opzichte van een andere behandeling wenst aan te tonen, beschouwt men het verschil in HbA1c als klinisch relevant vanaf 0,5%⁷.
 - In de RCT PIONEER 7, een "open-label" studie, varieerde de dosis van semaglutide oraal (op het einde van de studie nam ongeveer 60% van de patiënten 14 mg/d en 30% 7 mg/d). De studie toont statistisch significante winst aan in het voordeel van semaglutide oraal (hoger percentage patiënten dat de streefwaarde van HbA1c < 7% bereikt)³. Door het open-label karakter van deze studie zijn de resultaten minder betrouwbaar.
- Ten opzichte van de GLP-1-analoog liraglutide (PIONEER 4): er is geen verschil tussen semaglutide oraal 14 mg per dag en de GLP-1-analoog liraglutide 1,8 mg/d subcutaan⁸.
- Ten opzichte van de SGLT2-inhibitor empagliflozine (PIONEER 2): de hypoglykemiërende werkzaamheid van semaglutide oraal is niet duidelijk superieur ten opzichte van deze van empagliflozine. Het verschil in HbA1c in het voordeel van semaglutide oraal 14 mg/d ten opzichte van empagliflozine 25 mg/d is kleiner dan 0,5% en het "open-label" karakter van deze studie rechtvaardigt enig voorbehoud bij de interpretatie ervan³.
- Ten opzichte van injecteerbaar semaglutide: dose-finding fase-2-studie ("open-label" RCT): er is geen

verschil in glykemiecontrole tussen injecteerbaar semaglutide 1 mg/week en semaglutide oraal 20 en 40 mg/d. Er is geen vergelijking beschikbaar met semaglutide oraal 14 mg/d.

Effect op het gewicht

Semaglutide oraal ging meestal gepaard met gewichtsverlies, zowel ten opzichte van placebo (daling van 2,5 tot 3,5 kg), als vergeleken met sitagliptine (daling van ongeveer 2 kg), en zelfs vergeleken met liraglutide, dat tot dezelfde geneesmiddelenklasse behoort (daling van ongeveer 1,2 kg). Er was geen verschil in gewicht in de studie die semaglutide oraal met empagliflozine vergeleek³.

Effect op klinische eindpunten?

In de PIONEER 6-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie) werd het optreden van een combinatie van majeure cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA) in de groep behandeld met semaglutide oraal (82% van de patiënten nam 14 mg/d semaglutide oraal op het einde van de studie) vergeleken ten opzichte van de placebogroep⁶. De patiënten in deze studie hadden een hoog cardiovasculair risico (85% had ofwel cardiovasculaire antecedenten ofwel chronische nierinsufficiëntie en de overige 15% was 60 jaar of ouder en had cardiovasculaire risicofactoren).

Er was geen significant verschil tussen de 2 groepen. De cardiovasculaire veiligheid van semaglutide oraal is hiermee aangetoond. De werkzaamheid van semaglutide oraal ten opzichte van placebo op de cardiovasculaire complicaties van diabetes wordt verder onderzocht in de nog lopende SOUL-studie.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten met semaglutide oraal zijn gastro-intestinaal (misselijkheid, braken, buikpijn, diarree en obstipatie), net zoals met de andere injecteerbare GLP-1-analogen. Zij zijn meestal mild tot matig, van voorbijgaande aard en treden vooral op tijdens de fase van dosisopbouw³.
- In de klinische studies van het PIONEER-programma werd de behandeling in de groepen behandeld met semaglutide oraal over het algemeen vaker stopgezet wegens ongewenste effecten³.
- Sommige risico's vastgesteld bij het gebruik van de injecteerbare GLP-1-analogen werden met semaglutide oraal aan specifieke monitoring onderworpen:
 - De incidentie van acute pancreatitis was over het algemeen laag, met vergelijkbare percentages tussen de groepen.
 - Het risico van diabetische retinopathie, vastgesteld in de SUSTAIN 6-studie⁴⁰ met injecteerbaar semaglutide, heeft tot een striktere selectie van de patiënten in het PIONEER-programma geleid³. Proliferatieve retinopathie of maculopathie waarvoor behandeling noodzakelijk was, waren exclusiecriteria. Ondanks deze voorzorgsmaatregel vermeldt het Europees beoordelingsrapport van het geneesmiddel (EPAR) dat het aandeel patiënten met events gelinkt aan diabetische retinopathie hoger was in de groepen die semaglutide oraal kregen dan in de comparator-groepen en dat diabetische retinopathie als een ongewenst effect van semaglutide oraal beschouwd moet worden⁴.
- De aanwezigheid van de hulpstof natriumsalcaprozaat houdt specifieke risico's in.
 - Het werkingsmechanisme ervan zou de absorptie van andere, gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen kunnen verstoren. Dit houdt een risico van geneesmiddeleninteracties in en daarom moet het geneesmiddel strikt afzonderlijk worden ingenomen (minstens 30 minuten vóór de inname van andere geneesmiddelen)⁵. Dit risico is des te hoger omdat de GLP-1-analogen al bekend staan om hun vertragend effect op de maaglediging. Patiënten met gastroparese lopen het grootste risico.
 - Een risico van melkzuuracidose werd beschreven (met deze hulpstof) in vitro en bij dieren. Er werden enkele gevallen van melkzuuracidose beschreven (vooral in PIONEER 6) in klinische situaties die melkzuuracidose in de hand kunnen werken, zoals pneumonie, sepsis en acute nierinsufficiëntie⁴.

- De fabrikant beveelt aan om semaglutide oraal niet tijdens de borstvoeding te gebruiken
- aangezien natriumsalcaprozaat in de moedermelk terecht komt, met het risico van ernstige ongewenste effecten van deze absorptieverhogers bij de zuigeling¹¹.

Conclusie

Het BCFI is van mening dat de eigenschappen van semaglutide oraal vergelijkbaar lijken met die van injecteerbaar semaglutide en andere GLP-1-analogen, met name winst op vlak van glykemiecontrole en gewicht, zonder het risico op hypoglykemie te verergeren, maar ten koste van frequente gastro-intestinale ongewenste effecten. De winst van semaglutide oraal op de complicaties van diabetes is in dit stadium niet aangetoond. De redenen waarom slechts met bepaalde moleculen uit de klasse van de GLP-1-analogen winst op klinische eindpunten is aangetoond, zijn niet duidelijk.

De toedieningswijze van een geneesmiddel beïnvloedt de therapietrouw van de patiënten en de ontwikkeling van een orale vorm in deze geneesmiddelenklasse, die tot dusver uitsluitend via injectie beschikbaar was, is een voordeel. De strikte innamevereisten, gerelateerd aan de eigenschappen van de gebruikte hulpstof om de orale weg mogelijk te maken, en ook de risico's eigen aan deze hulpstof zijn daarentegen nadelen. De informatie aan de patiënt en de strikte naleving van de wijze van inname zijn essentieel om een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid te garanderen ten opzichte van de injecteerbare GLP-1-analogen en aldus het voordeel van de orale weg te behouden.

Bronnen

- 1 Rybelsus®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).
- 2 Hirsch IB. The Future of the GLP-1 Receptor Agonists – Editorial. *JAMA* 2019; 321(15):1457-8. doi:10.1001/jama.2019.2941.
- 3 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; 22:1263-77. DOI: 10.1111/dom.14054.
- 4 Rybelsus® EPAR – Public assessment report. First published: 27/05/2020. Last updated: 27/07/2020. EMA/95374/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 5 Rédaction Prescrire. Sémaglutide par voie orale (Rybelsus®) – moins d'incertitudes avec le liraglutide par voie sous-cutanée. *La Revue Prescrire* 2021 ; 41(449) : 173-6.
- 6 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6). *N Engl J Med* 2019 ; 381 :841-51. DOI : 10.1056/NEJMoa1901118.
- 7 Rosenstock J, Dale A, 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 (15) : 1466-80.
- 8 Pratley R, Amod A, Hoff ST 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 (10192): 39-50.
- 9 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(15) :1460-1470. Doi :10.1001/jama.2017.14752.
- 10 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- 11 Oral Semaglutide (Rybelsus) for Type 2 Diabetes, *The Medical Letter*, 2019; 43(1583): 118-20.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.