

**Rybelsus<sup>®</sup> of oraal semaglutide: de eerste orale GLP1-receptoragonist op de Belgische markt.**

Dr. E. Soubry<sup>1</sup>, Prof. Dr. C. Mathieu<sup>1</sup>, Prof. Dr. A. Mertens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologie, UZ Gasthuisberg, KU Leuven, Leuven.

Contact informatie: [eva.soubry@student.kuleuven.be](mailto:eva.soubry@student.kuleuven.be); [ann.mertens@uzleuven.be](mailto:ann.mertens@uzleuven.be)

## **In een oogopslag**

Rybelsus® is de eerste glucagon-like-peptide receptoragonist in orale vorm, met bewezen effectiviteit op vlak van glycemiecontrole en gewichtsreductie, die goedgekeurd en terugbetaald is (onder specifieke voorwaarden) voor gebruik bij type 2 diabetes patiënten in België.

## **Samenvatting**

Oraal semaglutide (Rybelsus®) is de eerste glucagon-like-peptide-1 receptoragonist (GLP1-RA) ontwikkeld voor per oraal gebruik. Oraal semaglutide is gecoformuleerd met de absorptiebevorderaar (sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC)), die helpt de barrières van absorptie van het peptide ter hoogte van het maagepitheel te doorbreken. In het klinisch onderzoeksprogramma PIONEER wordt de effectiviteit van oraal semaglutide bewezen in vergelijking met placebo en andere antidiabetische therapieën, dit zowel op vlak van glycemiecontrole als op vlak van gewichtsreductie. Er is bovendien een bewezen cardiovasculaire veiligheid (non-inferioriteit t.o.v. placebo). Het tolerantieprofiel van oraal semaglutide is vergelijkbaar met de subcutane vormen van GLP1-RA, met als belangrijkste neveneffecten milde nausea en diarree. Rybelsus® is beschikbaar in 3 dosissen (3, 7 en 14 mg) en is in België terugbetaald sinds 1 december 2021 bij patiënten met type 2 diabetes mellitus (DM2) indien onvoldoende glycemiecontrole ( $HbA1c > 7.5\%$ ) en obesitas ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), na minstens 3 maanden behandeling met één of meer antidiabetica waaronder metformine.

## **Abstract**

Oral semaglutide (Rybelsus®) is the first glucagon-like-peptide-1 receptor agonist (GLP1-RA) developed for oral administration. Oral semaglutide is a coformulation of semaglutide with an absorption enhancer (sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC)), which facilitates the absorption of semaglutide across the gastric epithelium. In the PIONEER clinical trial programme, oral semaglutide has been proven effective in lowering HbA1c and also in weight reduction compared to placebo and several active comparators. Cardiovascular safety was shown to be noninferior to placebo in patients with high cardiovascular risk. The tolerability profile was comparable to subcutaneous forms of GLP1-RA, with nausea and diarrhoea as most common reported side effect. Rybelsus® is available in 3 doses (3, 7 and 14 mg) and is reimbursed in Belgium since December 1<sup>st</sup> 2021 as add-on therapy for patients with type 2 diabetes (DM2) with  $HbA1c > 7.5\%$  and obesity ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), after at least 3 months of treatment with one or more antidiabetic drugs including metformin.

## **Inleiding**

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is een belangrijke chronische aandoening met een geschatte prevalentie van 6.8% van de volwassen populatie in België. (1) Het belangrijkste doel van de behandeling is het voorkomen van micro- en macrovasculaire complicaties. Dit wordt bewerkstelligd door enerzijds in te spelen op adequate glycemiecontrole en anderzijds op het optimaliseren van het cardiovasculaire (CV) risicoprofiel met multifactoriële aanpak van de DM2. (2) Voor de aanpak van diabetes legt de 2018-ADA/EASD-consensus de expliciete nadruk op het belang van leefstijlaanpassingen met lichaamsbeweging en voedingsaanpassing en voor veel patiënten met DM2 zal dit ook leiden tot gewichtsverlies. Metformine blijft de farmacologische basis van de glucose verlagende therapie bij patiënten met DM2. Wanneer het HbA1c-doel dat vooropgesteld werd voor de individuele patiënt (voor de meeste patiënten HbA1c < 7%) niet bereikt wordt met metformine en leefstijlaanpassingen alleen, moet de therapie na drie maanden geïntensifieerd worden. Bij de meerderheid van patiënten met DM2 zijn op termijn multiple antidiabetica noodzakelijk om een adequate glycemiecontrole te bereiken. Glucagon-like-peptide-1 receptor agonisten (GLP1-RA) zijn een goed bestudeerde therapeutische klasse binnen de behandeling van DM2. In de American Diabetes Association (ADA) en de European Association for the Study of Diabetes (EASD) worden GLP1-RA samen met sodium-glucose cotransporter 2 inhibitoren (SGLT2-i) naar voor geschoven als eerste keuze om te associëren aan de behandeling met metformine bij patiënten met DM2, die onvoldoende glycemiecontrole vertonen en/of gekend zijn met CV lijden, chronisch nierlijden, hartfalen en/of overgewicht. (3)

De toedieningswijze van GLP1-RA via subcutane injectie is voor sommige patiënten en artsen een belangrijke barrière in het gebruik (4), ondanks de duidelijk bestudeerde voordelen op vlak van diabetescontrole, gewicht en CV risico. (5) Een orale toedieningswijze voor GLP1-RA vormt aldus een erg interessant alternatief om de barrière van subcutane injecties te overstijgen.

Het doel van dit artikel is om de eerste per orale GLP1-RA voor te stellen. Het gaat hierbij om oraal semaglutide (Rybelsus®), gecommmercialiseerd door de firma Novo Nordisk. We beschrijven hierbij de farmacologische eigenschappen, de belangrijkste klinische studies (PIONEER programma), de plaats van Rybelsus® binnen de behandeling van DM2 en de terugbetalingscriteria die gelden in België.

## **Oraal semaglutide: een nieuwe toedieningsweg van een peptide hormoon**

GLP1-RA zijn net zoals het humaan glucagon-like peptide 1 (GLP1) peptide hormonen. Hun werkingsmechanisme berust op het bevorderen van insulinesecretie door de beta-cel op een glucose-afhankelijke wijze, het inhiberen van de glucagonsecretie door de alpha-cel en op vertragen van de maaglediging, waardoor de absorptie van glucose uit de voeding vertraagd wordt. Daarnaast zorgen GLP1-RA ook voor het onderdrukken van het hongergevoel door een direct effect op de hypothalamus.(6) Er is een bewezen gunstig effect van GLP1-RA op de glycemiecontrole, het lichaamsgewicht en het CV risico. (7) Tot voor kort waren GLP1-RA enkel beschikbaar als een dagelijkse of wekelijkse subcutane injectie. Rybelsus® is de eerste GLP1-RA voor per oraal gebruik.

### **Farmacologie**

Semaglutide is een peptide dat 94% homoloog is aan het humane GLP1. (8) De injecteerbare vorm van semaglutide (merknaam Ozempic®) is sinds mei 2019 op de Belgische markt en is sindsdien een veelgebruikt product bij de behandeling van patiënten met DM2. Het ontwikkelen van een orale toedieningsvorm voor peptide hormonen is een grote uitdaging omwille van de zure omgeving in de maag, de aanwezigheid van proteolytische enzymen en de beperkte permeabiliteit van het gastro-intestinaal epitheel voor peptiden. De biobeschikbaarheid van een GLP1-RA dat via orale weg wordt toegediend is zeer laag en bedraagt minder dan 0,01 %. (9,10)

Om deze barrières te overstijgen werd semaglutide gecombineerd met een absorptie-facilitator, nl. sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC). (11) SNAC is een vetzuur derivaat dat zorgt voor een lokale stijging in pH, waardoor semaglutide beschermd wordt tegen proteolytische afbraak in de maag, en die ook de absorptie doorheen het maagepitheel faciliteert op een tijd- en concentratie-afhankelijke wijze, voornamelijk via transcellulair transport. (11) Het veiligheidsprofiel van semaglutide in combinatie met SNAC werd gunstig bevonden in de farmacokinetische en veiligheidsstudie van Granhall et al. De combinatie van semaglutide met 300 mg SNAC werd gekozen voor verdere klinische ontwikkeling. (12) Door de coformulering wordt 1 % van het oraal ingenomen semaglutide geabsorbeerd, het overige deel ondergaat degradatie in het maagdarmstelsel. (11)

### **Absorptie en farmacokinetiek van oraal semaglutide**

De farmacokinetische studie van Granhall et al toont dat de orale vorm van semaglutide geschikt is voor een éénmaal daagse inname. (12) Het half-leven van oraal semaglutide is gelijkwaardig aan dat van subcutaan toegediend semaglutide en bedraagt ongeveer 1 week. Dit lange half-leven is belangrijk om het effect van de dag-tot-dag variabiliteit in plasmaconcentratie bij orale inname te beperken. (12) De bloedspiegels die met de beschikbare dosis oraal semaglutide (7 en 14 mg) in een eenmaal daagse toediening kunnen bereikt worden benaderen deze van een wekelijkse subcutane injectie van semaglutide (0.5 en 1 mg). Wel is er een grotere variabiliteit in plasmaconcentratie bij de orale toedieningsvorm, maar dit lijkt geen impact te hebben op het klinisch effect. (13)

Wel zijn er belangrijke aandachtspunten voor de klinische toepassing van oraal semaglutide. Aangezien oraal semaglutide uitsluitend via de maag wordt geabsorbeerd, kan dit proces belemmerd worden bij het gelijktijdig gebruik van voedsel. (14) Het gebruik van een grote hoeveelheid water belemmert eveneens de absorptie van het product. (14) Ook het gelijktijdig innemen van andere medicatie vermindert de absorptie van oraal semaglutide. (15) Vandaar de aanbeveling om de orale vorm van semaglutide in te nemen op een nuchtere maag (minstens 6 uur zonder voeding) met 120 ml water (of een half glas) en nadien minstens 30 min te wachten voor de inname van voedsel, drank of andere orale geneesmiddelen. Dit zijn ook de condities die in het klinisch onderzoeksprogramma gebruikt werden.

Gezien SNAC de pH van de maagmucosa lokaal tijdelijk verhoogt om de absorptie van semaglutide te bevorderen, werd ook het effect van andere geneesmiddelen die de pH van de maag beïnvloeden bestudeerd. Proton pomp inhibitoren (PPI) blijken geen significante invloed te hebben op de plasmaconcentratie van oraal ingenomen semaglutide. (16) Een dosisaanpassing is dan ook niet noodzakelijk. Ook bij patiënten met gastro-intestinale pathologie zoals chronische gastritis of gastro-oesofagale reflux zijn er geen problemen voor de absorptie van oraal semaglutide. (17)

### **Bijzondere populaties**

Chronische nierinsufficiëntie komt vaak voor bij patiënten met DM2. Chronische nierinsufficiëntie blijkt geen klinisch relevante invloed te hebben op de farmacokinetiek of tolerantie van oraal semaglutide. In de studie van Granhall et al was er geen significante verandering in plasmaconcentratie van semaglutide na per orale inname bij variabele graad van nierinsufficiëntie met inbegrip van terminaal nierlijden en patiënten onder hemodialyse. Ook de tolerantie bleef goed zonder toename van neveneffecten bij stijgende graad van

nierinsufficiëntie. (18) Er is dan ook geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. De ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 15 mL/min) is echter beperkt en daarom wordt het gebruik van semaglutide afgeraden voor patiënten met nierziekte in het eindstadium.

Leverinsufficiëntie lijkt eveneens geen klinisch relevante invloed te hebben op de farmacokinetiek en tolerantie van de per orale vorm van semaglutide. Dit werd onderzocht in de studie van Baekdal et al, waarbij de semaglutide plasmaconcentraties gelijkaardig waren bij variabele graad van leverlijden. De plasmaconcentratie van SNAC steeg wel bij stijgende graad van leverlijden, wat we kunnen toeschrijven aan het feit dat SNAC gemetaboliseerd wordt in de lever (via  $\beta$ -oxidatie en glucuronisatie). De stijging van SNAC is echter niet klinisch relevant. SNAC is een absorptie-facilitator zonder systemische farmacodynamische effecten. Er is aldus ook bij leverlijden geen dosisaanpassing vereist. (19)

Voor oudere personen met DM2 is er eveneens geen dosisaanpassing noodzakelijk. De therapeutische ervaring bij personen > 75 jaar is echter wel beperkt. Er zijn weinig gegevens over het gebruik van semaglutide over het algemeen bij zwangere vrouwen, noch in subcutane noch in orale vorm. Daarom mag semaglutide niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Als een patiënte zwanger wil worden of als er zwangerschap optreedt, moet semaglutide worden stopgezet. Semaglutide moet best minstens 2 maanden vóór een geplande zwangerschap worden stopgezet vanwege de lange halfwaardetijd. Bij zogende knaagdieren werden semaglutide en metabolieten ervan uitgescheiden in de melk. Aangezien een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt niet kan worden uitgesloten, mag Rybelsus® niet worden gebruikt tijdens borstvoeding. (10)

### **Geneesmiddeleninteracties**

Patiënten met DM2 hebben frequent andere comorbiditeiten die het gebruik van multiple medicijnen noodzaken. De absorptie van orale geneesmiddelen die concomitant ingenomen worden met de orale vorm van semaglutide zou vanuit theoretisch standpunt beïnvloed kunnen worden door de absorptie-facilitator SNAC, de vertraagde maaglediging ten gevolge van semaglutide of nog andere mechanismen. Om deze reden werd de interactie bestudeerd tussen de orale vorm van semaglutide en frequent gebruikte medicatieklassen.

Voor lisinopril, warfarine, ethinylestradiol/levonorgestrel en digoxine werd geen klinisch relevante verandering waargenomen in plasmaconcentratie indien concomitant ingenomen met de orale vorm van semaglutide. (20–22) Er was wel een lichte stijging in de plasmaconcentratie

van metformine en rosuvastatine, die klinisch niet als relevant wordt beschouwd. (20,21) Aldus kunnen deze geneesmiddelen veilig gecombineerd worden met de orale vorm van semaglutide zonder dat een dosisaanpassing genoodzaakt is. Daarentegen werd er wel een 30% stijging in plasmaconcentratie van L-thyroxine vastgesteld bij gelijktijdige behandeling van patiënten met L-thyroxine en de orale vorm van semaglutide. Om deze reden is het aangeraden om de schildklierfunctie nauw op te volgen bij opstart van oraal semaglutide bij patiënten die ook L-thyroxine gebruiken. (15)

De aanwezigheid van meerdere tabletten in de maag beïnvloedt de absorptie van semaglutide indien gelijktijdig ingenomen. Na het innemen van semaglutide moeten patiënten minstens 30 minuten wachten voordat zij andere orale geneesmiddelen gebruiken. (15)

## **Het klinisch onderzoeksprogramma met oraal semaglutide: PIONEER studies**

In de fase 2 klinische studie van Davies et al werd het dosis-respons effect en de veiligheid van 5 verschillende dosissen (2.5, 5, 10, 20 en 40mg) van oraal semaglutide bestudeerd in vergelijking met placebo en in vergelijking met de wekelijkse subcutane vorm van semaglutide. (23) Op basis van de resultaten van deze studie werden nadien 3 dosissen geselecteerd (3, 7 en 14 mg) voor verder onderzoek in de fase 3 klinische studies, het zogenaamde PIONEER programma (PIONEER 1-10). In elk van de PIONEER studies wordt de orale vorm van semaglutide gestart aan de laagste dosis van 3 mg per dag. De dosisverhoging naar 7 mg en nadien 14 mg per dag gebeurt om de 4 weken om de kans op gastro-intestinale bijwerkingen tot een minimum te beperken.

In totaal namen 9.543 patiënten met DM2 deel aan dit PIONEER programma: patiënten met nieuw ontdekte of langer bestaande diabetes, zonder enige medicamenteuze behandeling of met meerdere antidiabetica (behalve metformine, ook andere orale antidiabetica of insuline), en in vergelijking met verschillende vergelijkingsproducten (placebo, empagliflozine, sitagliptine, liraglutide, dulaglutide). Twee specifieke onderzoeken waren gericht op patiënten met DM2 en complicaties (nierlijden in PIONEER 5 en hoog cardiovasculair risico in PIONEER 6) (Tabel I). In de meeste studies zijn de primaire eindpunten veranderingen in geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) en lichaamsgewicht na 26 weken behandeling. (24)

### **Therapeutische effecten**

#### **1. Glycemiecontrole**

Doorheen de verschillende PIONEER studies is de orale vorm van semaglutide efficiënt gebleken op vlak van glycemiecontrole.

**Oraal semaglutide ten opzichte van placebo: PIONEER 1 en 8**

PIONEER 1 toont dat monotherapie met de orale vorm van semaglutide superieur is ten opzichte van placebo in patiënten met DM2 die onvoldoende onder controle zijn met levensstijl maatregelen. Er werd een significante reductie in HbA1c vastgesteld bij alle onderzochte dosissen van oraal semaglutide (gemiddelde reductie in HbA1c van 0.6% met 3mg tot 1.1% met 14mg). (25)

Ook bij patiënten met DM2 die onvoldoende gecontroleerd zijn onder insulinetherapie (met of zonder metformine)(PIONEER 8) is associëren van oraal semaglutide superieur ten opzichte van placebo in het reduceren van HbA1c (gemiddelde reductie in HbA1c van 0.5% met 3mg tot 1.2% met 14mg). (26)

**Oraal semaglutide ten opzichte van een actieve comparator: PIONEER 2, 3, 4 en 7**

In PIONEER 2 wordt oraal semaglutide vergeleken met empagliflozine 25 mg bij patiënten met onvoldoende glycemiecontrole onder monotherapie met metformine. Er is in deze studie een significante daling in HbA1c vastgesteld met oraal semaglutide (-1.3%) ten opzichte van empagliflozine 25 mg (-0.9%). (27)

In PIONEER 3 wordt oraal semaglutide vergeleken met sitagliptine 100 mg als add-on therapie bij patiënten met DM2 en onvoldoende glycemiecontrole onder metformine, al dan niet in combinatie met een sulfonyleureum (SU). Er is een significante en dosisafhankelijke daling in HbA1c met oraal semaglutide (1.0% met 7mg en 1.3% met 14mg) ten opzichte van 0.8% met sitagliptine 100mg. (28) Ook wanneer een flexibel beleid wordt gehanteerd, waarbij de dosis semaglutide wordt aangepast op basis van de efficaciteit en tolerantie, is de per orale vorm van semaglutide superieur ten opzichte van sitagliptine 100 mg (PIONEER 7). (29)

In PIONEER 4 wordt oraal semaglutide (14mg) vergeleken met subcutaan liraglutide 1.8 mg per dag bij patiënten met DM2 en onvoldoende glycemiecontrole onder metformine, met of zonder SGLT2i. Na 26 weken is de daling in HbA1c vergelijkbaar, maar na 52 weken is de daling in HbA1c significant groter met oraal semaglutide dan met liraglutide 1.8 mg. (30)

**Bijzondere populaties: PIONEER 5 en 6**

Ook bij patiënten met chronisch nierlijden (PIONEER 5) (31) en hoog CV risico (PIONEER 6) (32) blijkt de orale vorm van semaglutide superieur in het reduceren van HbA1c ten opzichte van placebo.

In PIONEER 5 wordt het effect van oraal semaglutide bestudeerd bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (GFR 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), waarbij er een significante reductie in HbA1c



Oraal semaglutide

werd vastgesteld in de semaglutide groep ten opzichte van placebo (-1.0% voor semaglutide 14mg versus -0.2% voor placebo). (31)

De PIONEER 6 studie bestudeert het effect van oraal semaglutide ten opzichte van placebo in patiënten met DM2 en een hoog CV risico. Ook in deze studiepopulatie blijkt oraal semaglutide superieur aan placebo in de reductie van HbA1c (-1.0% voor semaglutide 14mg versus -0.3% voor placebo). (32)

## **2. Gewichtsreductie**

Naast het gunstige effect op vlak van glycemieregeling, wordt in het PIONEER programma ook een dosisafhankelijk gunstig effect aangetoond op vlak van gewichtsreductie.

In vergelijking met placebo (PIONEER 1), sitagliptine 100 mg (PIONEER 3) en liraglutide 1.8 mg (PIONEER 4) is oraal semaglutide 14 mg superieur op vlak van gewichtsreductie met een geschat therapieverschil na 26 weken van -2.3 kg, -2.5 kg en -1.2 kg respectievelijk. (25,28,30) In vergelijking met empagliflozine 25 mg (PIONEER 2) was er na 26 en 52 weken geen significant verschil in gewichtsreductie, maar was de gewichtsreductie evenwaardig in beide therapie-armen. (27) De significante gewichtsreductie van oraal semaglutide blijft behouden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (GFR 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) met een ETD van -2.7 kg ten opzichte van placebo. (31) Bij patiënten met hoog CV risico werd er ook een gewichtsreductie van -4.2 kg waargenomen bij patiënten onder oraal semaglutide, ten opzichte van -0.8 kg onder placebo. (32)

## **3. Secundaire eindpunten**

Vanuit klinisch standpunt is het interessant om te evalueren hoeveel patiënten het streefdoel van HbA1c <7.0% bereiken. Ook hier zien we dat oraal semaglutide duidelijk superieur is ten opzichte van placebo en de andere actieve comparatoren, behalve niet-significant versus liraglutide. (25–30) Het toevoegen van oraal semaglutide aan insulinothérapie leidt tot een significante reductie van de totale insulinedosis bij de meerderheid van de patiënten (-8 eenheden per dag na 26 weken en zelfs -17 eenheden per dag na 52 weken). (26)

Een ander interessant eindpunt is het gecombineerde eindpunt van HbA1c <7.0%, zonder hypoglycémie en zonder gewichtstoename. Met oraal semaglutide wordt dit samengesteld eindpunt bij meer patiënten behaald dan bij placebo of de actieve vergelijkingsproducten empagliflozine en sitagliptine. (25,27,28)

Oraal semaglutide

Doorheen het merendeel van de PIONEER studies wordt er een daling in systolische bloeddruk waargenomen van 1 tot 6 mmHg, waarbij in de PIONEER 3, 5 en 8 het significantie niveau wordt bereikt.<sup>24-31</sup>

### **Tolerantie en veiligheid**

De veiligheid en tolerantie van oraal semaglutide zijn zeer vergelijkbaar met de veiligheid en tolerantie van de subcutane vormen van GLP1-RA.

### **Gastro-intestinale bijwerkingen**

Net zoals bij subcutane GLP1-RA zijn de meest frequent gerapporteerde neveneffecten in het PIONEER programma van gastro-intestinale aard. Het betreft voornamelijk klachten van nausea, diarree en braken. Deze klachten treden vooral op bij het begin van de therapie of bij dosisverhoging, zijn globaal mild van intensiteit en doorgaans van voorbijgaande aard. (25–32) Gastro-intestinale neveneffecten zijn de belangrijkste reden om te stoppen met de behandeling. In het volledige PIONEER programma zijn 4% van de studiepatiënten gestopt met de behandeling omwille van gastro-intestinale nevenwerkingen. (25–32)

### **Hypoglycemie**

Behandeling met een geneesmiddel uit de klasse van GLP1-RA wordt geacht een laag risico op hypoglycemie te hebben wegens het glucose-afhankelijk werkingsmechanisme. (3) De incidentie van een ernstige of symptomatische hypoglycemie (glucose < 56 mg/dL) is in alle PIONEER studies vergelijkbaar voor patiënten onder oraal semaglutide en patiënten onder placebo of actieve therapie (empagliflozine, sitagliptine en liraglutide).(25–31) Het optreden van meer ernstige of symptomatische hypoglycemieën in het PIONEER programma is voornamelijk toe te schrijven aan de achtergrond therapie met insuline of SU. Het aantal ernstige of symptomatische hypoglycemieën is ook in deze studies vergelijkbaar tussen de groep behandeld met oraal semaglutide en de groep behandeld met sitagliptine (PIONEER 3 en 7) en placebo (PIONEER 5 en 8). (26,28,29,31)

### **Cardiovasculaire veiligheid**

In navolging van de aanbevelingen van de Food and Drug Administration (FDA) die vereist zijn voor de registratie van een nieuw antidiabeticum, bewijst de PIONEER 6 studie de CV veiligheid van oraal semaglutide met non-inferioriteit ten opzichte van placebo bij patiënten met DM2 met een hoog CV risico. (32) De PIONEER 6 trial was niet opgezet om superioriteit van oraal semaglutide aan te tonen. (33) Een recente analyse die gegevens combineert van de PIONEER 6 en SUSTAIN 6 studie (CV outcome studie met injecteerbaar semaglutide) laat consistente effecten zien op de vermindering van ernstige CV events (CV mortaliteit, niet-fataal

myocardinfarct, niet-fatale beroerte), wat suggereert dat het CV-profiel van oraal semaglutide vergelijkbaar is met subcutaan semaglutide. (32,34,35) Uit de gecombineerde analyse blijkt een significante globale risicoreductie van 24% op de majeure CV eindpunten bij gebruik van semaglutide, waarbij vooral de component niet-fatale beroerte zeer significant vermindert (-35%). (35) Om het volledige CV veiligheidsprofiel van oraal semaglutide aan te tonen is het wachten op de resultaten van de SOUL studie, een CV outcome studie bij 10.000 patiënten met DM2 en bevestigde CV ziekte en chronische nierlijden (Clinicaltrials.gov, NCT03914326).

### **Andere neveneffecten**

In de verschillende PIONEER studies was de incidentie van acute pancreatitis erg laag, waarbij in 7 studies geen pancreatitis werd geobserveerd. In de PIONEER 6 studie werd acute pancreatitis bij 0.1% van de patiënten onder oraal semaglutide gerapporteerd en bij 0.2% in de placebogroep. (32)

De incidentie van maligniteiten was over het gehele PIONEER programma laag en vergelijkbaar voor oraal semaglutide als actieve comparatoren. Ook de incidentie van diabetische retinopathie was over het gehele PIONEER programma gelijk voor patiënten behandeld met oraal semaglutide als met de verschillende comparatoren. We noteren wel dat patiënten met proliferatieve retinopathie of maculopathie met acute behandelindicatie of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis of maligne tumoren in de laatste 5 jaar uit het PIONEER programma geëxcludeerd werden.

## **Gebruik van oraal semaglutide in België**

### **Plaats van oraal semaglutide in de behandeling van DM2**

Uit het PIONEER onderzoeksprogramma blijkt dat het gebruik van oraal semaglutide leidt tot een significante verbetering van de glycemiecontrole en daling van het gewicht bij patiënten met DM2 en dat het een interessant alternatief kan zijn als men de glycemiecontrole wil intensifiëren zonder een injecteerbare behandeling te ondergaan. Een directe vergelijking met subcutaan semaglutide is niet beschikbaar. Bij indirecte vergelijking blijkt de werkzaamheid van 0,5 mg per week subcutaan semaglutide vergelijkbaar te zijn met 14 mg per dag oraal semaglutide. De subcutane vorm van 1 mg lijkt iets krachtiger, maar een studie waarin de orale vorm aan een dosis van 14 mg per dag wordt vergeleken met de subcutane vorm van 1.0 mg per week is nodig om deze gegevens te bevestigen. Een optimale werking van oraal semaglutide hangt vooral af van het naleven van een correcte inname van het product door de patiënt

## Oraal semaglutide

(nuchter gedurende minstens 6 uur, inname met 120 mL water en minstens 30 minuten wachten voor inname van voedsel, drank en andere geneesmiddelen).

Wat betreft het CV voordeel raadt het laatste consensus rapport van ADA en EASD aan om bij patiënten met hoog CV risico of gekend CV lijden en onvoldoende glycemiecontrole onder monotherapie met metformine, een GLP1-RA met bewezen CV voordeel toe te voegen als eerste keuze. (3) Zelfs al lijken de huidige gegevens met oraal semaglutide veelbelovend, we zullen toch moeten wachten op de resultaten van de lopende SOUL studie (met aantonen van superioriteit in vergelijking met placebo) om te bevestigen dat oraal semaglutide op dezelfde plaats kan gepositioneerd worden als injecteerbaar semaglutide.

### **Terugbetaling in België**

De Europese Geneesmiddelen Commissie (EMA) heeft Rybelsus® goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen met onvoldoende gecontroleerde DM2, naast levensstijlaanpassingen bestaande uit fysieke activiteit en dieetmaatregelen. Rybelsus® mag gebruikt worden als monotherapie bij intolerantie of contra-indicatie voor metformine of in combinatie met andere antidiabetica.

In België gelden, net zoals voor de subcutane vormen van GLP1-RA, terugbetalingscriteria die toegang tot dit geneesmiddel beperken tot specifieke patiëntengroepen. Terugbetaling voor Rybelsus® in categorie A kan aangevraagd worden voor patiënten met DM2, indien onvoldoende glycemiecontrole ( $HbA1c > 7.5\%$ ) en obesitas ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), na minstens 3 maanden behandeling met één of meer antidiabetica waaronder metformine. De terugbetaling geldt voor een periode van 12 maanden. Een eerste verlenging kan aangevraagd worden voor opnieuw een periode van 12 maanden, op voorwaarde dat het  $HbA1c < 7\%$  bedraagt of als de daling van  $HbA1c \geq 1\%$  bedraagt in vergelijking met de startwaarde. Bij een volgende verlenging moet er enkel verklaard worden dat er voldoende glycemiecontrole bereikt is. Dit zijn dezelfde terugbetalingsvoorwaarden als voor injecteerbare GLP1-RA.

### **Dosisaanbevelingen**

Rybelsus® is beschikbaar in 3 doseringen: 3, 7 en 14 mg. De startdosis bedraagt 3 mg per dag, bij goede tolerantie na 1 maand te verhogen naar 7 mg per dag. In functie van de bereikte glycemiecontrole en bij goede gastro-intestinale tolerantie kan na nogmaals 1 maand de dosis verder verhoogd worden tot 14 mg per dag.

Bij gecombineerd gebruik van Rybelsus® met metformine, een SGLT2i of een DDP4i is er geen verhoogd risico op hypoglycemie. Bij gelijktijdig gebruik van Rybelsus® met insuline of

een SU is er wel een verhoogd risico op (ernstige) hypoglycemie en dient een dosisreductie van insuline of SU overwogen te worden.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie.

## **Conclusie**

Rybelsus® is de eerste GLP-RA in orale vorm, dankzij een innovatieve techniek waarbij semaglutide gecoformuleerd werd met SNAC. In het klinisch onderzoeksprogramma PIONEER is gebleken dat oraal semaglutide vergelijkbaar is met de injecteerbare vormen van GLP-RA en dat een significante glycemiedaling en gewichtsddaling kan bereikt worden bij een brede groep patiënten met DM2. De veiligheid en tolerantie zijn eveneens te vergelijken met de injecteerbare vormen. CV veiligheid is eveneens aangetoond (non-inferioriteit), al is het nog wachten op de resultaten van SOUL studie om het CV plaatje te vervolledigen. Gezien de vele gunstige effecten van de klasse van GLP1-RA, is Rybelsus® een preparaat dat vroeg in de behandeling van DM2 kan gestart worden door artsen in de eerste lijn. Uitermate belangrijk zijn de instructies omtrent correcte inname van het product.

## **Referenties**

1. International diabetes federation. IDF Europe members: Belgium [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 29]. Available from: <https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/members/125-belgium.html>
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020 Jan 1;41(2):255–323.
3. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 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 Feb 1;43(2):487–93.
4. Matza LS, Curtis SE, Jordan JB, Adetunji O, Martin SA, Boye KS. Physician perceptions of GLP-1 receptor agonists in the UK. *Current Medical Research and Opinion*. 2016 May 3;32(5):857–64.
5. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2021 Oct 1;9(10):653–62.
6. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Vol. 27, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2018. p. 740–56.

7. Wilcox T, de Block C, Schwartzbard AZ, Newman JD. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists: JACC Focus Seminar. Vol. 75, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2020. p. 1956–74.
8. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015 Sep 24;58(18):7370–80.
9. Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, Boddu SHS, Mitra AK. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. Vol. 447, *International Journal of Pharmaceutics*. 2013. p. 75–93.
10. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Drugs*. Adis; 2021.
11. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist [Internet]. Vol. 10, *Sci. Transl. Med.* 2018. Available from: <https://www.science.org>
12. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, Golor G, Søndergaard FL, Thomsen M, 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. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019 Jun 1;58(6):781–91.
13. Overgaard R v., Hertz CL, Ingwersen SH, Navarria A, Drucker DJ. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Reports Medicine*. 2021 Sep 21;2(9).
14. Bækdal TA, Breitschaft A, Donsmark M, Maarbjerg SJ, Søndergaard FL, Borregaard J. Effect of Various Dosing Conditions on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Tablet Formulation. *Diabetes Therapy*. 2021 Jul 1;12(7):1915–27.
15. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML, Jensen S, Bækdal TA. 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 Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2021;17(9):1139–48.
16. Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2018 Aug 3;14(8):869–77.
17. Meier J, Granhall C, Hoevelmann U, Navarria A, Plum-Moerschel L, Ramesh C, et al. 1013-P: Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2019 Jun;68(supplement\_1).
18. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018 Dec 1;57(12):1571–80.
19. Bækdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2018 Oct 1;58(10):1314–23.

## Oraal semaglutide

20. Bækdal TA, Borregaard J, Hansen CW, Thomsen M, Anderson TW. Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Lisinopril, Warfarin, Digoxin, and Metformin in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019 Sep 1;58(9):1193–203.
21. Bækdal TA, Albayaty M, Manigandan E, et al. A trial to investigate the effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of furosemide and rosuvastatine in healthy subjects. *Diabetologia*. 2019;61(Supplement\_1):S346-347.
22. Jordy AB, Albayaty M, Breitschaft A, Anderson TW, Christiansen E, Houshmand-Øregaard A, et al. Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levonorgestrel and Ethinylestradiol in Healthy Postmenopausal Women and Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021 Sep 1;60(9):1171–85.
23. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Oct 17;318(15):1460–70.
24. 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. Vol. 22, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1263–77.
25. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Villegas ECM, 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 Sep 1;42(9):1724–32.
26. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, 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 Dec 1;42(12):2262–71.
27. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec 1;42(12):2272–81.
28. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, 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 - Journal of the American Medical Association*. 2019 Apr 16;321(15):1466–80.
29. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, 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. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2019 Jul 1;7(7):528–39.
30. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *The Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):39–50.
31. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, 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. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2019 Jul 1;7(7):515–27.
32. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):841–51.
33. 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, Obesity and Metabolism*. 2019 Mar 1;21(3):499–508.
34. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
35. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I, Sørrig R, Treppendahl MB, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020 Mar 1;22(3):442–51.

PIONEER	Comparator	Standard therapie	Uitkomst HbA1c	Uitkomst gewicht
<b>PIONEER 1</b>	Placebo	Diet en beweging	Significante daling	Significante gewichtsreductie
<b>PIONEER 2</b>	Empagliflozine, SGLT2i	Metformine	Significante daling	Non inferior
<b>PIONEER 3</b>	Sitagliptine, DPP4i	Metformine +/- SU	Significante daling	Significante gewichtsreductie
<b>PIONEER 4</b>	Liraglutide, GLP1-RA	Metformine +/- SGLT2i	Non inferior	Significante gewichtsreductie
<b>PIONEER 5: Nierlijden</b>	Placebo	Metformine, +/- SU, +/- insuline	Significante daling	Significante gewichtsreductie
<b>PIONEER 6: Hoog CV risico</b>	Placebo	Metformine +/- SGLT2i	Significante daling	Niet bestudeerd
<b>PIONEER 7: Variable dosis</b>	Sitagliptine	Metformine, +/- SU, +/- TZD, +/- SGLT2i	Significant meer patiënten bereiken HbA1c < 7%	Significante gewichtsreductie
<b>PIONEER 8</b>	Placebo	Insuline +/- metformine	Significante daling	Significante gewichtsreductie

Tabel 1: overzicht PIONEER programma