

Étude PIONEER 6 : La sécurité cardiovasculaire du sémaglutide oral chez les diabétiques de type 2

Catherine Poitras¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Mélanie Lachapelle^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Stéphanie Roy^{1,5,6}, Pharm.D., M.Sc., Olivier Eap^{1,5,7}, B.Pharm., M.Sc., Johanne Paradis⁸, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent, Hôpital régional de Rimouski, Rimouski (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent, Hôpital régional de Rimouski, Rimouski (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue, Hôtel-Dieu d'Amos, Amos (Québec) Canada;

⁵Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais, Hôpital de Hull, Gatineau (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie—Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada;

⁷Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie—et—du—Centre—du—Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁸Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais, Hôpital de Hull, Gatineau (Québec) Canada

Reçu le 29 septembre 2020; Accepté après révision par les pairs le 22 avril 2021

Titre de l'article : *Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2019;381:841-51¹.

Auteurs : Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et coll. pour le groupe d'étude PIONEER 6.

Commanditaires : La présente étude est financée et conçue par Novo Nordisk. La compagnie est responsable du déroulement, de la collecte des données et des analyses statistiques.

Cadre de l'étude : Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients atteints de diabète de type 2². Depuis 2008, à la suite de la découverte d'une association entre la rosiglitazone et une augmentation des événements cardiovasculaires, la Food and Drug Administration exige que l'innocuité cardiovasculaire des antihyperglycémiques soit démontrée avant leur approbation³⁻⁵. Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (aGLP1) représentent une classe pharmacologique d'antihyperglycémiques couramment utilisés pour le diabète de type 2, notamment en raison de leurs bénéfices quant à la perte de poids et de leur faible risque d'hypoglycémie. Les lignes directrices canadiennes du diabète positionnent, entre autres, cette classe d'antihyperglycémiques en deuxième ligne de traitement dans le diabète de type 2, en ajout à la metformine lorsque la cible d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est pas atteinte⁶. Parmi les aGLP1, le lixisénatide et l'exénatide ont démontré une sécurité cardiovasculaire, alors que le liraglutide, le sémaglutide par voie sous-cutanée et le dulaglutide ont démontré des bénéfices cardiovasculaires⁷⁻¹¹. Les investigateurs de l'étude PIONEER 6 évaluent l'innocuité cardiovasculaire du sémaglutide administré par voie orale chez les patients atteints de diabète de type 2, soit le premier agent des aGLP1 conçu pour une absorption gastro-intestinale.

Protocole de recherche : L'étude PIONEER 6 est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, en double aveugle, mené dans 214 sites répartis dans 21 pays. L'objectif général de l'étude est de démontrer la non-infériorité du sémaglutide par voie orale comparativement au placebo chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque d'événements cardiovasculaires. L'étude vise à exclure une augmentation de plus de 80 % du risque d'événements cardiovasculaires par l'obtention d'un rapport de risque dont la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % ne dépasse pas 1.8. Un test de supériorité quant à l'objectif primaire a été prévu advenant la démonstration de la non-infériorité. La durée de l'étude était prévue jusqu'à l'atteinte minimale de 122 événements.

Patients : Les patients admissibles devaient être atteints de diabète de type 2 et considérés comme à haut risque cardiovasculaire, soit des personnes âgées d'au moins 50 ans avec antécédent de maladie cardiovasculaire ou de maladie rénale chronique, ou d'au moins 60 ans avec minimalement un facteur de risque cardiovasculaire.

Les patients étaient exclus s'ils avaient reçu un traitement par un aGLP1 ou un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 dans les 90 jours précédents. Si un événement cardiaque avait eu lieu dans les 60 jours précédents, soit un infarctus du myocarde

Pour toute correspondance : Catherine Poitras, Centre intégré de santé et de services sociaux, Hôpital régional de Rimouski, 150, avenue Rouleau, Rimouski (Québec), G5L 5T1, CANADA; Téléphone : 418 724-3000 poste 8451; Courriel : catherine.poitras.cisssbsl@ssss.gouv.qc.ca

(IM), un accident vasculaire cérébral (AVC), une hospitalisation pour de l'angine instable ou un accident ischémique transitoire, ou si une revascularisation était déjà prévue lors de la sélection des participants, les patients étaient également exclus. Un antécédent d'intervention chirurgicale majeure impliquant l'estomac et pouvant affecter l'absorption du médicament était aussi un critère d'exclusion. Enfin, faisaient partie des patients exclus ceux qui souffraient d'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle IV de la New York Heart Association et les insuffisants rénaux ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m².

Interventions : Les sujets à l'étude ont été assignés, en complément des traitements standards, à une dose croissante de sémaglutide oral une fois par jour ou à un placebo selon un ratio 1:1. La répartition aléatoire a été stratifiée selon les antécédents de maladie cardiovasculaire ou d'insuffisance rénale chronique et la présence unique de facteurs de risque cardiovasculaires. Le traitement a été instauré à la dose de 3 mg puis majoré à intervalles de quatre semaines jusqu'à la dose cible de 14 mg par jour. Il était possible de diminuer les doses en cours d'étude si des effets indésirables se présentaient chez les patients, mais les investigateurs étaient encouragés à optimiser la dose aussitôt les effets indésirables résolus. Les patients ont été suivis toutes les six à sept semaines en présentiel ou par téléphone.

Points évalués : L'objectif primaire de l'étude est le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur comprenant la mort d'origine cardiovasculaire, un IM non fatal ou un AVC non fatal. Les objectifs secondaires principaux de l'étude sont les suivants : le temps écoulé avant la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur et d'une angine instable ou d'une insuffisance cardiaque menant à une hospitalisation; une mesure composite de mortalité toutes causes, d'IM non fatal et d'AVC non fatal; et les événements individuels de ces résultats composites. Des objectifs supplémentaires d'efficacité concernant les variations de l'HbA1c, du poids et des taux de lipides ont aussi été étudiés.

Résultats : Parmi les 3183 patients recrutés de janvier à août 2017, 1591 ont été assignés au groupe recevant le sémaglutide par voie orale, comparativement à 1592 pour le groupe placebo. Les caractéristiques de base des patients étaient similaires entre les deux groupes et sont présentées au tableau I. Au total, 82 % des patients ont obtenu une dose quotidienne de 14 mg de sémaglutide. Le temps médian d'un patient dans l'étude était de 15,9 mois. Environ 75 % des patients à l'étude ont reçu le traitement par sémaglutide ou placebo pendant plus d'un an.

Le tableau II présente les principaux résultats de l'étude. L'objectif primaire, soit la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur, est rapporté chez 61 des 1591 patients (3,8 %) recevant le sémaglutide et 76 des 1592 patients (4,8 %) sous placebo (rapport de risques [RR] : 0,79; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,57-1,11, $p < 0,001$ pour la non-infériorité). Cependant, le sémaglutide n'a pas démontré une supériorité statistique par rapport au placebo ($p = 0,17$).

Tableau I. Caractéristiques cliniques et démographiques de base des patients à l'étude^a

Caractéristiques	Sémaglutide oral (n = 1591)	Placebo (n = 1592)
Âge (années), M ± ÉT	66 ± 7	66 ± 7
Femme, n (%)	507 (32)	500 (31)
Indice de masse corporelle (kg/m ²), M ± ÉT	32,3 ± 6,6	32,3 ± 6,4
Diabète de type 2		
Durée (années), M ± ÉT	14,7 ± 8,5	15,1 ± 8,5
Hémoglobine glyquée (%), M ± ÉT	8,2 ± 1,6	8,2 ± 1,6
Risque cardiovasculaire, n (%)		
Âge ≥ 50 ans avec maladie CV ou IRC	1350 (85)	1345 (85)
Âge ≥ 60 ans et facteurs de risque CV seulement	241 (15)	247 (16)
Facteurs de risque CV		
Pression artérielle systolique (mmHg), M ± ÉT	135 ± 18	136 ± 18
Pression artérielle diastolique (mmHg), M ± ÉT	76 ± 10	76 ± 10
Cholestérol LDL (mmol/L), moyenne géométrique (coefficient de variation)	1,99 (44,9)	2,05 (41,2)
Tabagisme actif, n (%)	184 (12)	165 (10)
DFGe, n (%)		
≥ 90 mL/min/1,73 m ²	464 (29)	455 (29)
60 à < 90 mL/min/1,73 m ²	686 (43)	703 (44)
30 à < 60 mL/min/1,73 m ²	418 (26)	409 (26)
< 30 mL/min/1,73 m ²	16 (1)	13 (1)
Information manquante	7 (0,4)	12 (0,8)

Abréviations : CV : cardiovasculaire; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ÉT : écart type; IRC : insuffisance rénale chronique; LDL : lipoprotéine de basse densité; M : moyenne

^a Adapté du tableau 1 de Husain M et coll, avec permission¹

Tableau II. Résultats des objectifs de sécurité cardiovasculaire^a

	Sémaglutide oral (n = 1591)		Placebo (n = 1592)		Rapport de risque (IC à 95 %)
	n (%)	nombre par 100 personnes- année	n (%)	nombre par 100 personnes- année	
Objectif primaire ^b	61 (4)	2,9	76 (5)	3,7	0,79 (0,57-1,11) ^c
Mortalité toutes causes	23 (1)	1,1	45 (3)	2,2	0,51 (0,31-0,84)
Décès d'origine CV	15 (1)	0,7	30 (2)	1,4	0,49 (0,27-0,92)
IM non fatals	37 (2)	1,8	31 (2)	1,5	1,18 (0,73-1,90)
AVC non fatals	12 (1)	0,6	16 (1)	0,8	0,74 (0,35-1,57)
Angine instable nécessitant hospitalisation	11 (1)	0,5	7 (0,4)	0,3	1,56 (0,60-4,01)
Insuffisance cardiaque nécessitant hospitalisation	21 (1)	1,0	24 (2)	1,2	0,86 (0,48-1,55)

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde

^a Adapté du tableau 2 de Husain M et coll, avec permission¹

^b L'objectif primaire était la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur, soit un critère composite incluant le décès d'origine cardiovasculaire, les IM non fatals et les AVC non fatals

^c p < 0,001 pour la non-infériorité; p = 0,17 pour la supériorité

Les autres objectifs de l'étude n'ont pas été analysés de façon à déterminer la non-infériorité et la supériorité par des comparaisons entre les groupes. Les analyses n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples et devraient être considérées comme exploratoires. Parmi les composantes individuelles des événements cardiovasculaires majeurs, le décès d'origine cardiovasculaire est survenu chez 15 des 1591 patients (0,9 %) du groupe sémaglutide et chez 30 des 1592 patients (1,9 %) sous placebo (RR : 0,49; IC 95 % : 0,27-0,92). Du côté des IM non fatals, 37 patients (2,3 %) du groupe sémaglutide en ont souffert comparativement à 31 (1,9 %) dans le groupe sous placebo (RR : 1,18; IC 95 % : 0,73-1,90). En ce qui concerne les AVC non fatals, 12 patients (0,8 %) du groupe sémaglutide ont été affectés comparativement à 16 (1,0 %) dans le groupe sous placebo (RR : 0,74; IC 95 % : 0,35-1,57).

Parmi les paramètres d'efficacité du traitement, les patients du groupe sémaglutide ont eu une perte de poids moyenne plus importante que les patients du groupe placebo (-4,2 kg vs -0,8 kg). L'HbA1c des patients sous sémaglutide a diminué de façon plus importante par rapport aux patients sous placebo (-1,0 % vs -0,3 %).

Le tableau III présente les résultats liés à la tolérance aux traitements. Parmi les 1591 patients du groupe sémaglutide, 301 (18,9 %) ont présenté des effets indésirables graves, tandis que ce nombre s'élève à 358 chez les 1592 patients (22,5 %) du groupe placebo. Pour les effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement, plus de cas se retrouvent dans le groupe sémaglutide (184 patients sur 1591 [11,6 %]) comparativement au groupe placebo (104 patients sur 1592 [6,5 %]). Cette différence est surtout liée à des troubles gastro-intestinaux, dont principalement des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Plus d'hypoglycémies graves sont rapportées dans le groupe sémaglutide (23 patients sur 1 591 [1,4 %]) comparativement au groupe placebo (13 patients sur 1592 [0,8 %]). Il est à noter que tous les patients ayant présenté une hypoglycémie grave recevaient de l'insuline ou une sulfonylurée de façon concomitante.

Tableau III. Événements indésirables survenus pendant l'étude^a

	Sémaglutide oral (n = 1591) n (%)	Placebo (n = 1592) n (%)
Effet indésirable menant à l'arrêt définitif du traitement	184 (12)	104 (7)
Gastro-intestinal	108 (7)	26 (2)
Désordre nutritif et métabolique	19 (1)	7 (0,4)
Désordre du système nerveux	17 (1)	13 (1)
Effet indésirable sévère ayant mené à l'arrêt définitif du traitement	41 (3)	48 (3)
Effet indésirable d'intérêt		
Insuffisance rénale aiguë	32 (2)	37 (2)
Pancréatite aiguë	1 (0,1)	3 (0,2)
Rétinopathie ou complication liée	113 (7)	101 (6)
Hypoglycémie sévère	23 (1)	13 (1)
Néoplasie maligne	41 (3)	48 (3)

^a Adapté du tableau 3 de Husain M et coll, avec permission¹

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement entre les deux groupes selon un ratio 1:1.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Tous les patients répartis aléatoirement ont été inclus dans les analyses statistiques des objectifs primaires et secondaires.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Au total, 3172 patients (99,7 %) ont terminé l'étude. Parmi ces derniers, 1347 patients (84,7 %) du groupe sémaglutide étaient toujours sous traitement, comparativement à 1435 (90,1 %) dans le groupe placebo. Le statut vital de l'ensemble des patients répartis aléatoirement a été recueilli.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Les analyses statistiques ont été effectuées en intention de traiter. Cependant, dans une étude de non-infériorité, il est préférable de privilégier une analyse <i>per protocole</i> .
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Il s'agissait d'une étude à double insu. Tous les comprimés utilisés pour la période de l'étude étaient identiques.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. La proportion de patients avec une maladie cardiovasculaire ou seulement des facteurs de risque, les caractéristiques démographiques et les comorbidités étaient similaires (voir le tableau I). Les traitements concomitants pour le diabète et les maladies cardiovasculaires étaient semblables pour la majorité dans les deux groupes au départ.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? NON. Les traitements concomitants du diabète et des comorbidités cardiovasculaires étaient laissés à la discrétion des investigateurs. Les investigateurs étaient incités à intensifier les traitements pour le diabète selon les lignes directrices locales. Ainsi, il y a eu 809 ajouts de médicaments antihyperglycémiants chez les patients sous placebo après la répartition aléatoire, comparativement à seulement 389 pour les patients sous sémaglutide. D'ailleurs, plus de patients dans le groupe placebo se sont vu prescrire un inhibiteur du sodium-glucose cotransporteur-2 (iSGLT2) (7 % vs 3,1 %) et de l'insuline (23,6 % vs 11,2 %), comparativement au groupe sémaglutide. Les ajustements de la médication cardiovasculaire, soit l'ajout d'une nouvelle molécule ou une augmentation de plus de 20 % de la dose par rapport au début de l'étude, concernaient davantage les patients du groupe placebo pour les antihypertenseurs (21,5 % vs 19 %) et les diurétiques (9,8 % vs 7,1 %).
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? D'après les résultats de l'étude PIONEER 6, la formulation orale du sémaglutide est non inférieure au placebo en ce qui a trait à la sécurité cardiovasculaire. En effet, un événement cardiovasculaire majeur est survenu chez 61 patients sur les 1591 (3,8 %) recevant le sémaglutide et chez 76 patients (4,8 %) sur les 1592 recevant le placebo (RR : 0,79; IC 95 % : 0,57-1,11, $p < 0,001$). Cependant, la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo n'a pu être démontrée ($p = 0,17$).
Quelle est la précision de l'effet évalué? L'intervalle de confiance à 95 % du rapport de risques est de 0,57-1,11 pour l'objectif primaire, ce qui est relativement large et donc peu précis. Les intervalles de confiance à 95 % des objectifs secondaires sont également plutôt larges.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI. La validité externe est bonne puisque les patients à l'étude représentaient la majorité des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire pour lesquels une intensification du traitement était souhaitée afin d'atteindre les cibles d'HbA1c. Toutefois, il est à noter que 60 % des patients dans les deux groupes recevaient initialement de l'insuline en traitement concomitant, ce qui est associé à un stade avancé de la maladie.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? NON. Tel que mentionné précédemment, la plupart des patients ayant reçu un iSGLT2 après la répartition aléatoire se trouvaient dans le groupe placebo. Ces médicaments ayant démontré une diminution du risque cardiovasculaire dans les études menant à leur commercialisation, ils ont pu influencer sur l'objectif primaire, et ce, en faveur du groupe placebo. Cependant, l'impact des iSGLT2 sur les objectifs de nature cardiovasculaire n'a pas été évalué de façon exhaustive. Également, l'observance n'a pas été prise en compte dans l'étude. Cela peut avoir affecté les résultats puisque, pour une meilleure efficacité, le sémaglutide oral doit être pris à jeun et au moins 30 minutes avant la nourriture, un breuvage ou un autre médicament, ce qui demeure contraignant pour les patients.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI. En démontrant que le sémaglutide oral n'augmente pas le risque d'événements cardiovasculaires, l'étude fait de cette molécule une option supplémentaire dans le traitement du diabète de type 2 en raison de son profil de sécurité. Il s'agit de la première étude de sécurité cardiovasculaire impliquant un aGLP1 administré par voie orale.

Discussion

Les résultats de l'étude PIONEER 6 démontrent que l'innocuité cardiovasculaire du sémaglutide par voie orale est non inférieure à celle du placebo chez les patients diabétiques de type 2 âgés d'au moins 50 ans avec antécédent de maladie cardiovasculaire ou de maladie rénale chronique et chez les patients d'au moins 60 ans avec minimalement un facteur de risque cardiovasculaire. Une baisse marquée de l'HbA1c est notée dans le groupe sémaglutide malgré l'ajout plus fréquent d'antihyperglycémiants dans le groupe placebo.

Les principales forces de cette étude résident dans sa méthodologie. En effet, PIONEER 6 est un essai multicentrique international, à répartition aléatoire, mené en double aveugle auprès de 3183 patients et contrôlé par placebo. La taille de l'échantillon était prévue pour mesurer la survenue de 122 événements, ce qui était requis pour exclure une augmentation de plus de 80 % du risque d'événements cardiovasculaires avec une puissance de 90 %. La fréquence des événements, estimée à trois pour 100 personnes-année, est basée sur les résultats d'études similaires impliquant des médicaments de la même classe thérapeutique, dont l'étude SUSTAIN 6 qui

comportait 3297 patients¹⁰. La taille de l'échantillon était adéquate pour démontrer la non-infériorité du sémaglutide par voie orale. La répartition aléatoire des patients, selon un ratio 1:1, limite l'introduction de biais de confusion. Le faible nombre de patients perdus de vue pendant l'étude indique que les chercheurs ont assuré un suivi étroit, limitant ainsi un biais potentiel. Par ailleurs, la validité externe permet une application des résultats à une large population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. En effet, l'étude comporte peu de critères d'exclusion et ces derniers sont définis explicitement dans l'annexe du protocole de recherche.

L'étude présente certaines limites. Certains facteurs confondants n'ont pas été analysés en profondeur même s'ils ont été brièvement énoncés dans la discussion. En effet, l'ajustement de la médication concomitante était laissé à la discrétion du clinicien, ce qui risquait d'introduire un biais de confusion, car certains antihyperglycémiants et médicaments cardiovasculaires ont démontré des bénéfices cardiovasculaires. Par exemple, l'ajout d'iSGLT2 était plus importante dans le groupe placebo (7 % *vs* 3,1 %) ce qui aurait pu favoriser les patients de ce groupe et contribuer à minimiser les effets bénéfiques du sémaglutide oral¹². Nous n'avons également aucune donnée sur l'observance au traitement, même si cela semblait prévu dans le protocole. La façon de prendre ce médicament étant contraignante pour les patients, cela aurait été intéressant d'avoir des résultats en ce sens.

Contrairement à l'étude SUSTAIN 6, conçue pour évaluer la sécurité cardiovasculaire du sémaglutide par voie sous-cutanée, le sémaglutide oral n'a pas démontré de supériorité dans la prévention des événements cardiovasculaires par rapport au placebo¹⁰. Les groupes de patients dans les deux études étaient similaires en termes de nombre de participants, d'âge moyen et de facteurs de risque cardiovasculaires. Cependant, la durée médiane de SUSTAIN 6 était de 2,1 ans, alors qu'elle était de 1,3 an pour PIONEER 6. L'HbA1c moyenne au début de l'étude était légèrement plus élevée dans l'étude SUSTAIN 6 (8,7 % *vs* 8,2 %) ¹⁰. Davantage d'événements cardiovasculaires sont survenus dans l'étude SUSTAIN 6 (254 sur 3297) par rapport à l'étude PIONEER 6 (137 sur 3183). Ces facteurs pourraient expliquer qu'une supériorité a pu être démontrée pour le sémaglutide injectable, contrairement au placebo. La réduction du risque était comparable dans les deux études, soit 26 % dans l'étude SUSTAIN 6 et 21 % dans l'étude PIONEER 6, bien que la réduction n'ait pas été statistiquement significative pour le sémaglutide oral. Par ailleurs, selon une méta-analyse de 2019, il est démontré que les différentes voies d'administration du sémaglutide ont permis d'obtenir des effets similaires quant à la perte de poids moyenne et à la diminution de l'HbA1c¹³.

Les résultats de l'étude sont particulièrement intéressants compte tenu de l'autorisation de mise en marché du

sémaglutide par voie orale (Rybelsus^{MD}) par Santé Canada le 30 mars 2020¹⁴. En juin 2020, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux a recommandé au ministre d'ajouter le sémaglutide par voie orale à la liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec avec le statut de médicament d'exception. Toutefois, en date d'août 2021, l'approbation pour le sémaglutide oral n'avait toujours pas été obtenue, ce qui constitue actuellement un plus grand fardeau économique pour le patient¹⁵. D'autant plus que le liraglutide, le sémaglutide injectable, l'empagliflozine et la canagliflozine ont démontré une supériorité quant aux bénéfices cardiovasculaires lorsque comparés au placebo^{9,10,16,17}. Les prescripteurs pourront donc demeurer plus réticents à prescrire cette option alternative par voie orale tant qu'il n'y aura pas de nouvelles données sur les bénéfices cardiovasculaires. Un autre aspect à considérer concerne le schéma posologique qui peut s'avérer difficile à respecter pour les patients, soit à jeun, 30 minutes avant la prise de nourriture, d'un breuvage ou d'un autre médicament, avec 120 mL d'eau.

Conclusion

L'étude PIONEER 6 a démontré la non-infériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Lorsque comparé au placebo, le sémaglutide par voie orale occasionne davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux. Des données supplémentaires sont attendues afin d'évaluer si le sémaglutide oral a un effet protecteur sur le plan cardiovasculaire et, ainsi, de situer la molécule par rapport aux autres antihyperglycémiants utilisés dans le traitement du diabète de type 2.

Financement

Aucun financement en lien avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable, Julie Méthot. Cette personne a donné son autorisation écrite.

Références

1. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et coll. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
2. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(suppl. 1):103-23.
3. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M et coll. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
4. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010;170:1191-201.
5. U.S. Food and Drug Administration guidance for industry. Diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. [en ligne] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627> (site visité le 20 mai 2020).
6. Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. *Can J Diabetes* 2020;44:575-91.
7. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV et coll. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
8. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et coll. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et coll. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et coll. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
11. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et coll. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
12. Wu L, Gunton JE. The changing landscape of pharmacotherapy for diabetes mellitus: A review of cardiovascular outcomes. *Int J Mol Sci* 2019;20:5853-70.
13. Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, Fletcher-Louis M, Dang-Tan T, Paine A. Orally administered semaglutide versus GLP-1 RAs in patients with type 2 diabetes previously receiving 1-2 oral antidiabetics: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Ther* 2019;10:2183-99.
14. Novo Nordisk Canada Inc. Monographie de produit : Rybelsus. [en ligne] <https://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/OurProducts/PDF/Rybelsus-PM-EN-monograph.pdf> (site visité le 8 juillet 2020).
15. Liste des médicaments, 18 août 2021. Régie de l'assurance maladie du Québec. [en ligne] <https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste-med-2021-08-18-fr.pdf> (site visité le 9 septembre 2021).
16. Zinman B, Wanner C, M. Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.