

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'albiglutide (Eperzan®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 en injection hebdomadaire

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'albiglutide (Eperzan®) est un nouvel agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Il est présenté sous deux dosages, 30 mg et 50 mg, à administrer en une injection sous-cutanée hebdomadaire. Il a été largement testé dans le programme HARMONY comprenant huit études contrôlées, réalisées aux différents stades du diabète de type 2, en comparaison avec un placebo ou un comparateur actif. Les effets endocrino-métaboliques de l'albiglutide sont comparables à ceux des autres agonistes des récepteurs du GLP-1 : stimulation de la sécrétion d'insuline (effet incrétine) et inhibition de la sécrétion de glucagon (les deux de façon gluco-dépendante), ralentissement de la vidange gastrique et action satiétogène centrale. Ces effets aboutissent à une réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), avec une perte de poids. Le profil de tolérance est, en général, bon. L'albiglutide est actuellement remboursé en Belgique après échec (HbA_{1c} > 7,5%) et en complément d'une bithérapie orale metformine-sulfamide ou en association avec une insuline basale (avec ou sans anti-diabétiques oraux). Pour éviter la survenue d'hypoglycémie, une réduction de la dose du sulfamide ou de l'insuline peut s'avérer nécessaire. L'administration une fois par semaine est sensée améliorer l'acceptabilité du traitement injectable par le patient ainsi que l'observance.

MOTS-CLÉS : Administration hebdomadaire - Albiglutide - Diabète de type 2 - Glucagon-like peptide-1 - Incrétine

**ALBIGLUTIDE (EPERZAN®) : A NEW ONCE-WEEKLY AGONIST
OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTORS**

SUMMARY : Albiglutide (Eperzan®) is a new once-weekly agonist of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptors that is indicated in the treatment of type 2 diabetes. Two doses are available, 30 mg and 50 mg, to be injected subcutaneously once a week. It has been extensively evaluated in the HARMONY programme of eight large randomised controlled trials that were performed at different stages of type 2 diabetes, in comparison with placebo or an active comparator. The endocrine and metabolic effects of albiglutide are similar to those of other GLP-1 receptor agonists : stimulation of insulin secretion (incretin effect) and inhibition of glucagon secretion, both in a glucose-dependent manner, retardation of gastric emptying and increase of satiety. These effects lead to a reduction in glycated haemoglobin (HbA_{1c}) levels, combined with a weight reduction. The overall tolerance profile is good. Albiglutide is currently reimbursed in Belgium after failure (HbA_{1c} > 7.5%) of and in combination with a dual therapy with metformin and a sulfonylurea as well as in combination with a basal insulin (with or without oral antidiabetic drugs). To avoid hypoglycaemia, a reduction in the dose of sulfonylurea or insulin may be recommended. A once-weekly administration should increase patient's acceptance of injectable therapy and improve compliance.

KEYWORDS : Albiglutide - Glucagon-like peptide-1 - Incretin - Once-weekly administration - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) est une hormone intestinale sécrétée en réponse au repas. Il exerce différentes actions physiologiques : il augmente la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante (effet incrétine), il réduit la sécrétion de glucagon (mais celle-ci reste conservée en cas d'hypoglycémie), il ralentit la vidange gastrique et il exerce un effet anorexigène central (1). Le GLP-1 est rapidement inactivé par une enzyme, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Chez les patients avec un diabète de type 2 (DT2), l'effet incrétine est significativement diminué et il existe une hyperglucagonémie, absolue ou relative. Ces altérations peuvent, au moins partiellement, être associées à une diminution de la sécrétion

et/ou de l'action du GLP-1 en présence d'une hyperglycémie chez le patient DT2. Le GLP-1 et l'activation de son récepteur constituent donc une cible thérapeutique pour le traitement du DT2 (1). Cette approche a été largement exploitée au cours des dernières années avec le développement de médicaments incrétinopotentiators (inhibiteurs de la DPP-4, appelés aussi gliptines) et d'agents incrétinomimétiques (agonistes des récepteurs du GLP-1) (2). Nous avons déjà présenté les caractéristiques de l'exénatide (Byetta®) (3), du liraglutide (Victoza®) (4) et du lixisénatide (Lyxumia®) (5). Ces trois agonistes des récepteurs du GLP-1 sont injectés de façon quotidienne (1 ou 2 fois par jour). Une formulation à libération retardée de l'exénatide, permettant une injection sous-cutanée une fois par semaine, a été développée et est commercialisée sous le nom de Bydureon® (6).

D'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 à injection hebdomadaire sont en phase finale de développement (dulaglutide, sémaglutide) (7). Le but de cet article est de présenter un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, dont l'action

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

prolongée autorise une injection hebdomadaire. Il s'agit de l'albiglutide (Eperzan®) commercialisé par GlaxoSmithKline (le nom commercial aux Etats-Unis est Tanzeum®) (8, 9). Nous décrivons les caractéristiques principales sur le plan de sa structure chimique originale, de sa pharmacocinétique et de sa pharmacodynamie. Nous rapporterons ensuite les résultats des principales études cliniques publiées récemment, notamment celles faisant partie du programme de phase III HARMONY. Nous mentionnerons aussi les indications reconnues par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et, plus particulièrement, les conditions de remboursement actuellement acceptées en Belgique. Enfin, nous rappellerons quelques modalités d'utilisation essentielles pour la pratique clinique.

STRUCTURE DE L'ALBIGLUTIDE

L'albiglutide est une protéine de fusion recombinante consistant en 2 copies d'une séquence de 30 acides aminés d'un GLP-1 humain modifié génétiquement fusionné par séries à l'albumine humaine (fig. 1). L'homologie de structure des deux peptides avec le GLP-1 naturel humain est de 97%. La longue durée d'action de l'albiglutide s'explique, d'une part, par la résistance du composé vis-à-vis de l'enzyme DPP-4, et d'autre part, par la liaison à l'albumine qui entraîne un relargage progressif de la molécule active (10).

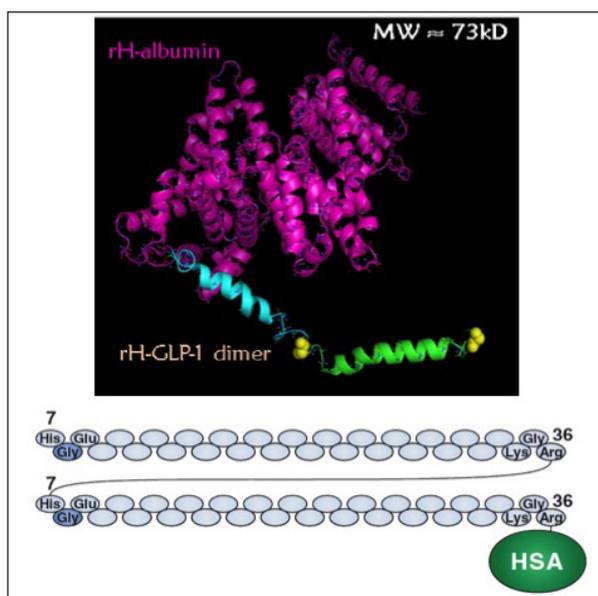


Figure 1. Illustration de la structure de l'albiglutide. HSA : «human serum albumin».

PHARMACOCINÉTIQUE DE L'ALBIGLUTIDE

Suite à l'administration d'une dose sous-cutanée unique de 30 mg d'albiglutide à des sujets DT2, les concentrations maximales ont été atteintes entre 3 et 5 jours après l'injection. Les expositions à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 à 5 semaines suite à une administration hebdomadaire. Les expositions aux posologies de 30 mg et 50 mg sont cohérentes avec une augmentation dose-proportionnelle. Une exposition similaire a été atteinte que l'injection soit réalisée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. L'estimation moyenne du volume apparent de distribution de l'albiglutide est de 11 litres. Comme l'albiglutide est une molécule fusionnée avec l'albumine, la liaison aux protéines plasmatiques n'a pas pu être évaluée. L'albiglutide est une protéine pour laquelle la voie métabolique attendue est la dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. La clairance apparente moyenne de l'albiglutide est de 67 ml/heure, avec une demi-vie d'élimination d'approximativement 5 jours.

Il n'y a pas de différences dans la pharmacocinétique de l'albiglutide selon le genre sexuel, l'âge, le poids corporel ou l'origine ethnique. Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère, l'exposition à l'albiglutide a été augmentée d'environ 30 à 40 % par rapport à celle observée chez les patients avec une fonction rénale normale. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes et ne suggèrent pas la nécessité d'une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale (11). Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'albiglutide. Cependant, comme les enzymes protéolytiques intervenant dans son catabolisme sont largement distribuées, il est peu probable que les dysfonctions hépatiques aient des effets notables sur l'élimination de l'albiglutide.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1, l'albiglutide retarde la vidange gastrique. A ce titre, il peut donc avoir un impact sur l'absorption de médicaments oraux administrés de façon concomitante. Des précautions d'usage sont, dès lors, recommandées chez les patients recevant des médicaments à marge thérapeutique étroite ou des médicaments nécessitant une surveillance particulière. Aucune interaction cliniquement significative n'a cependant été démontrée avec des médicaments

comme la warfarine, la digoxine, la simvastatine ou les contraceptifs oraux (8, 9).

PHARMACODYNAMIE DE L'ALBIGLUTIDE

L'albiglutide augmente la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante. Cette propriété, qu'il partage avec les autres agonistes des récepteurs du GLP-1, explique pourquoi il n'induit pas d'hypoglycémie s'il n'est pas associé à un sulfamide ou à une insuline exogène (voir plus loin). Par ailleurs, cet incrétinomimétique diminue également la sécrétion de glucagon, par ailleurs excessive à jeun et en phase post-prandiale chez le patient DT2 (9). Enfin, il ralentit la vidange gastrique, davantage pour les solides (1 à 2 heures) que pour les liquides (environ ½ heure). Par ces différents effets, l'albiglutide diminue la glycémie à jeun et réduit les excursions glycémiques postprandiales. Il est intéressant de noter qu'une dose unique d'albiglutide 50 mg n'a pas affecté la réponse hormonale contre-régulatrice du glucagon, de l'adrénaline, de la noradrénaline, du cortisol ou de l'hormone de croissance à l'hypoglycémie (12).

ETUDES CLINIQUES AVEC L'ALBIGLUTIDE

L'albiglutide a fait l'objet d'un large programme d'investigation clinique, le programme HARMONY (fig. 2) (13-20). Au total, 2.365 patients DT2 ont été traités avec l'albiglutide et 2.530 ont reçu d'autres traitements dans huit essais cliniques de phase III contrôlés *versus* placebo ou *versus* des comparateurs actifs. Les études ont évalué l'utilisation de l'albiglutide 30 mg et 50 mg une fois par semaine, en permettant une augmentation posologique optionnelle de 30 mg à 50 mg une fois par semaine dans 5 des 8 essais en cas de contrôle glycémique jugé insuffisant. Aucune différence globale dans l'efficacité anti-hyperglycémique ou sur le poids n'a été observée entre les sous-groupes démographiques (âge, genre, origine ethnique, ancienneté du diabète). Les résultats obtenus dans les études du programme HARMONY sont résumés dans le tableau I. Une étude a comparé l'albiglutide en injection hebdomadaire avec le liraglutide en injection quotidienne (voir plus loin) (13). Il n'y a pas eu d'étude comparative directe publiée testant l'albiglutide avec l'autre

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES DU PROGRAMME HARMONY AVEC L'ALBIGLUTIDE COMME TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Étude Référence	Durée (semaines)	Traitement de base	Albiglutide mg/semaine (n)	Comparateur (n)	Δ HbA _{1c} vs comparateur (%) Moyenne (IC 95%)
HARMONY 1 Reusch et al 2014 (16)	52	TZD ± metformine	30 (n=155)	Placebo (n=155)	-0,80 (-1,00; -0,60) p<0,0001
HARMONY 2 Nauck et al 2013 (19)	52	Régime + exercice	30 (n=100) 50 (n=97)	Placebo (n=99)	-0,84 (-1,11; -0,58) p<0,0001 -1,04 (-1,31; -0,77) p<0,0001
HARMONY 3 Ahren et al 2014 (14)	104	Metformine	30 → 50 (n=302)	Placebo (n=101) Glimépiride (n=307) Sitagliptine (n=302)	-0,90 (-1,20; -0,70) p<0,0001 -0,30 (-0,50; -0,10) p=0,0033 -0,40 (-0,50; -0,20) p=0,0001
HARMONY 4 Weissman et al 2014 (15)	52	Metformine + SU	30 → 50 (n=504)	Insuline glargine (n=241)	0,11 (-0,04 ; 0,27) non-infériorité atteinte
HARMONY 5 Home et al 2015 (17)	52	Metformine + SU	30 → 50 (n=281)	Placebo (n=116) Pioglitazone (n=288)	-0,87 (-1,07; -0,68) p<0,0001 0,25 (0,10; 0,40) non-infériorité <u>non</u> atteinte
HARMONY 6 Rosenstock et al 2014 (18)	26	Insuline basale (± ADO)	30 → 50 (n=282)	Insuline prandiale (lispro) (n=281)	-0,16 (-0,32 ; 0,00) non-infériorité atteinte
HARMONY 7 Pratley et al 2014 (13)	32	Metformine ± TZD ± SU	30 → 50 (n=422)	Liraglutide (n=419)	0,21 (0,08; 0,34) non-infériorité <u>non</u> atteinte
HARMONY 8 Leiter et al 2014 (20)	26	Metformine ± TZD ± SU (insuffisance rénale)	30 → 50 (n=249)	Sitagliptine (n=246)	-0,32 (-0,49 ; -0,15) non-infériorité atteinte avec supériorité démontrée p=0,0003

NB : la borne de non-infériorité peut varier selon l'étude considérée (0,3 ou 0,4%).

ADO : antidiabétiques oraux. IC 95% : intervalle de confiance à 95%. SU : sulfamide. TZD : thiazolidinedione

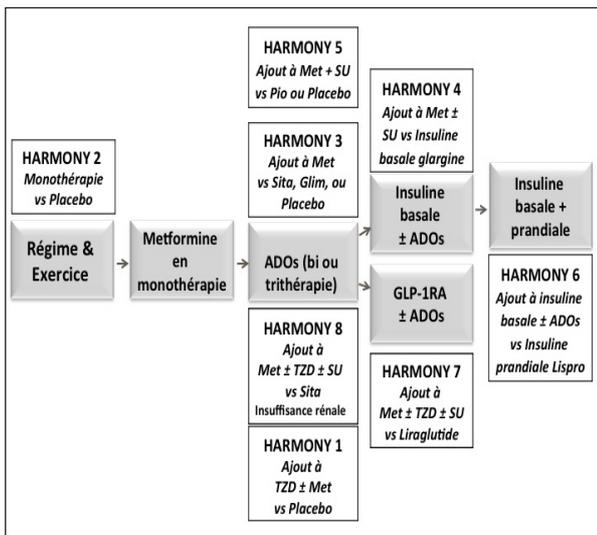


Figure 2. Présentation du programme HARMONY avec l'albiglutide : essais cliniques contrôlés randomisés programmés dans tout le spectre de traitement du diabète de type 2. Glim, glimépiride; Met, metformine; ADOs, antidiabétiques oraux; Pio, placebo; Pio, pioglitazone; Sita, sitagliptine; SU, sulfamides; TZD, thiazolidinedione; GLP-1 RA : agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1.

agoniste des récepteurs du GLP-1 en injection hebdomadaire, l'exénatide à libération prolongée (Bydureon®) (6).

Nous détaillerons quelque peu les résultats des études réalisées chez les patients traités par une combinaison metformine-sulfamide ou par une insuline basale (avec ou sans antidiabétiques oraux), les deux situations cliniques admises au remboursement en Belgique actuellement pour l'albiglutide (voir plus loin).

ALBIGLUTIDE EN COMPLÉMENT D'UNE BITHÉRAPIE ORALE

Trois études sont disponibles dans cette population de patients DT2 en bithérapie orale, comparant l'albiglutide avec un placebo (essai de supériorité) ou la pioglitazone (étude de non-infériorité) (HARMONY 5) (17), avec l'insuline basale glargine (essai de non-infériorité) (HARMONY 4) (15) ou avec le liraglutide, un autre analogue du GLP-1 pris comme référence (essai de non-infériorité) (HARMONY 7) (13).

a) Albiglutide versus placebo ou pioglitazone (HARMONY 5)

L'efficacité de l'albiglutide a été évaluée dans une étude d'une durée de 3 ans, randomisée, en double aveugle, multicentrique (n = 657) (17). L'albiglutide 30 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine (avec une augmentation posologique optionnelle à 50 mg par semaine après un minimum de 4 semaines)

a été comparé au placebo ou à la pioglitazone à 30 mg par jour (avec une augmentation posologique optionnelle jusqu'à 45 mg/jour), en association à un traitement de fond par la metformine ≥ 1.500 mg par jour plus un sulfamide, le glimépiride 4 mg par jour. A 52 semaines, le traitement par albiglutide a réduit de façon statistiquement significative le taux d'HbA_{1c} par rapport à sa valeur à l'inclusion en comparaison au placebo (- 0,6 % versus + 0,33 %; différence -0,9%; intervalle de confiance à 95% ou IC 95% -1,1; -0,7). Le traitement par albiglutide n'a pas atteint le seuil de non-infériorité prédéfini (0,3 %) vis-à-vis de la pioglitazone en ce qui concerne la réduction du taux d'HbA_{1c} (- 0,6 % versus - 0,8 %; différence 0,3 %; IC 95% 0,1; 0,4). La différence de poids par rapport à sa valeur à l'inclusion n'a pas été significative sous albiglutide par rapport au placebo (- 0,4 kg dans les deux groupes), mais a été significativement inférieure à celle sous pioglitazone (+ 4,4 kg).

b) Albiglutide versus insuline glargine (HARMONY 4)

L'efficacité de l'albiglutide a été évaluée dans une étude de non-infériorité, d'une durée de 3 ans, randomisée (2 : 1), en ouvert, contrôlée contre l'insuline glargine (n = 735) (15). L'albiglutide (une injection sous-cutanée de 30 mg par semaine, avec une augmentation posologique optionnelle à 50 mg par semaine) a été comparé à l'insuline glargine (initiée à 10 unités par jour et augmentée chaque semaine selon les informations aux prescripteurs) en association à un traitement de fond par la metformine ≥ 1.500 mg par jour (avec ou sans sulfamide). La dose journalière totale d'instauration de l'insuline glargine va de 2 à 40 unités (dose journalière médiane de 10 unités) et va de 3 à 230 unités (dose journalière médiane de 30 unités) à la semaine 52. A la fin de l'essai, 77% des patients traités par albiglutide ont eu leur posologie augmentée à 50 mg par semaine. La différence entre les groupes de traitement sur l'HbA_{1c} de 0,1% (IC 95% -0,04; 0,27) entre l'albiglutide et l'insuline glargine à 52 semaines par rapport à la valeur à l'inclusion a atteint le seuil prédéfini de non-infériorité (0,3%), plaidant pour une efficacité comparable des deux approches thérapeutiques. Une diminution statistiquement significative du poids a été observée pour l'albiglutide (- 1,1 kg) comparée à une augmentation du poids sous l'insuline glargine (+ 1,6 kg; différence -2,6 kg; IC 95% -3,2; -2,0).

Chez les patients traités pendant au moins 104 semaines, la moyenne ajustée de la varia-

tion sur l'HbA_{1c} par rapport à sa valeur à l'inclusion a été de 0,97 % pour l'albiglutide (N = 182) et 1,04 % pour l'insuline glargine (N = 102). La moyenne ajustée de la variation sur le poids à 104 semaines par rapport à sa valeur à l'inclusion a été de 2,6 kg pour l'albiglutide (N = 184) et +1,4 kg pour l'insuline glargine (N = 104).

c) Albiglutide versus liraglutide (HARMONY 7)

L'efficacité de l'albiglutide a été évaluée dans une étude de non-infériorité d'une durée de 32 semaines, randomisée, en ouvert, contrôlée *versus* liraglutide (N = 805) (13). L'albiglutide 30 mg par semaine (avec une augmentation posologique à 50 mg par semaine à la semaine 6) a été comparé au liraglutide 1,8 mg par jour (avec une titration posologique initiale à 0,6 mg puis 1,2 mg) chez des patients insuffisamment contrôlés par un traitement antidiabétique oral (metformine, thiazolidinedione, ou sulfamides) en monothérapie ou en association. Le traitement par albiglutide n'a pas atteint le seuil de non-infériorité prédéfini (0,3%) pour l'HbA_{1c} par rapport au liraglutide : - 0,8 % *versus* -1,0%; différence 0,2 %; IC 95% 0,1; 0,3). Dans cette étude, le contrôle glycémique s'est donc avéré un peu meilleur avec le liraglutide (1,8 mg/jour par comparaison à l'albiglutide 30-50 mg/semaine). La perte de poids a été significativement plus importante avec le liraglutide 1,8 mg une fois par jour qu'avec l'albiglutide 30-50 mg une fois par semaine : - 2,2 kg *versus* - 0,6 kg; différence 1,55 kg; IC 95% 1,05; 2,06).

ALBIGLUTIDE EN COMBINAISON AVEC UNE INSULINE BASALE (HARMONY 6)

Il existe un rationnel fort pour une combinaison d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 avec une insuline basale (21). Cette stratégie a été validée avec succès dans plusieurs essais cliniques contrôlés, en particulier avec le lixisénatide comme discuté dans un article précédent (5).

L'efficacité de l'albiglutide a été évaluée dans une étude multicentrique de non-infériorité d'une durée de 52 semaines, randomisée, en ouvert (n = 563) (18). L'albiglutide 30 mg une fois par semaine (avec une augmentation posologique à 50 mg en cas de contrôle inadéquat après la semaine 8) a été comparé à l'insuline prandiale lispro (administrée 3 fois par jour au moment des repas, initiée selon les recommandations de prise en charge et augmentée jusqu'à obtention de l'effet recherché), en association à un traitement de fond par l'insuline glargine

(initiée à 10 unités et augmentée à ≥ 20 unités par jour). A la semaine 26, la dose moyenne journalière d'insuline glargine a été de 53 UI dans le groupe albiglutide et 51 UI dans le groupe lispro. La dose moyenne journalière d'insuline lispro à la semaine 26 a été de 31 UI, et à la semaine 52, 69% des patients traités par albiglutide ont reçu 50 mg par semaine. A 26 semaines, la différence concernant l'HbA_{1c} était de 0,2% (IC 95% -0,3; 0,0) entre l'albiglutide et l'insuline lispro et a atteint le seuil prédéfini de non-infériorité (0,4%). Ces résultats suggèrent donc une efficacité comparable des deux stratégies thérapeutiques. Le traitement par albiglutide a provoqué une perte moyenne de poids (-0,7 kg) par rapport à une prise moyenne de poids sous insuline lispro (+0,8 kg) et la différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative (différence -1,5 kg; IC 95% -2,1; -1,0). Chez les patients ayant participé à la totalité de l'étude (52 semaines), la moyenne ajustée de la variation sur l'HbA_{1c} par rapport à la valeur à l'inclusion a été de 1,0% pour albiglutide (N = 121) et 0,9 % pour l'insuline lispro (N = 141). La moyenne ajustée de la variation sur le poids à 52 semaines par rapport à la valeur à l'inclusion a été de -1,0 kg pour l'albiglutide (N = 122) et +1,7 kg pour l'insuline lispro (N = 141).

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Plus de 2.300 patients ont reçu l'albiglutide dans 8 études de phase III contrôlées *versus* placebo ou comparateur actif. Les traitements de fond dans ces études incluaient le régime alimentaire et l'exercice physique, la metformine, les sulfamides, les thiazolidinediones, l'insuline glargine, ou l'association de divers médicaments antidiabétiques. La durée des études allait de 32 semaines jusqu'à 3 ans. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patients) durant les essais cliniques avec l'albiglutide (30 ou 50 mg) ont été des troubles digestifs, pour la majorité rapportés durant les 6 premiers mois de traitement : diarrhées (13% *versus* 9 %), nausées (12 % *versus* 11 %), vomissements (5 % *versus* 4 %), constipation (5% *versus* 4 %) sous albiglutide *versus* comparateur, respectivement. La tolérance digestive de l'albiglutide en injection hebdomadaire est donc bonne et globalement meilleure que celle observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 en injection quotidienne, comme cela a été confirmé dans l'étude HARMONY 7 (13). Des réactions au site d'injection ont également été rapportées chez 15 % des

patients (*versus* 7% pour l'ensemble des comparateurs) et consistaient en rash, érythème, prurit. Généralement, ces réactions locales ont été d'intensité légère et n'ont pas nécessité de traitement spécifique.

L'effet indésirable le plus grave dans les essais cliniques a été la pancréatite aiguë, une manifestation indésirable déjà rapportée avec les médicaments ciblant le GLP-1, mais avec une incidence faible et, *a priori*, non cliniquement inquiétante (22). L'incidence des pancréatites (adjudiquées comme probablement liées au traitement) dans les études cliniques a été de 0,3 % pour l'albiglutide en comparaison à 0% pour le placebo et à 0,1 % pour les patients ayant reçu les comparateurs actifs.

Quand l'albiglutide a été utilisé en monothérapie, l'incidence des hypoglycémies symptomatiques (< 70 mg/dl) a été similaire pour la dose de 30 mg (2 %), la dose de 50 mg (1 %) et le placebo (3 %). Il est important de noter que ce taux a été supérieur lorsque l'albiglutide a été utilisé en association avec un sulfamide (15 % à 22 %) ou avec l'insuline (18 %) par comparaison aux associations n'incluant pas de sulfamide ou d'insuline (1 % à 4 %). Des hypoglycémies sévères ayant requis l'aide d'une tierce personne sont survenues peu fréquemment : 0,3 % pour les patients ayant reçu l'albiglutide et 0,4 % pour les patients ayant reçu un comparateur. A nouveau, la plupart des patients ayant présenté des hypoglycémies sévères avaient reçu simultanément un sulfamide ou une insuline. Dans les essais cliniques analysés, aucune n'a nécessité une hospitalisation ou n'a conduit à l'arrêt du traitement. Néanmoins, des précautions sont recommandées en pratique clinique (voir plus loin).

Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps contre l'albiglutide a été de 4 %, sans répercussions cliniques évidentes. Comme avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1, de faibles augmentations de la fréquence cardiaque, dont la relevance clinique reste incon nue, ont été observées avec l'albiglutide.

Dans les essais cliniques ayant duré au moins 2 ans, 8 % des sujets traités par albiglutide ont arrêté le traitement actif en raison d'événements indésirables comparés à 6% dans les groupes comparateurs (placebo ou actif). Les événements les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt de l'albiglutide ont été des réactions au site d'injection et des manifestations gastro-intestinales (chacune < 2 %).

En réponse à une demande de la Food and Drug Administration aux Etats-Unis, une méta-analyse de 9 études cliniques (8 études majeures d'efficacité et 1 étude de recherche de dose de phase II) d'une durée maximale de 3 ans a été réalisée en vue d'évaluer la tolérance cardiovasculaire de l'albiglutide (N = 2.524) par rapport à l'ensemble des comparateurs (N = 2.583). Le hazard ratio pour l'albiglutide *versus* les comparateurs pour ce qui concerne l'ensemble des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral, mort d'origine cardiovasculaire, hospitalisation pour angor instable) a été de 1,0 (IC 95% : 0,68; 1,49). Ces résultats plaident pour une bonne sécurité cardiovasculaire de l'albiglutide, à confirmer dans un grand essai clinique prospectif spécifique.

INDICATIONS ET REMBOURSEMENT

Les indications reconnues par l'agence européenne du médicament (EMA) sont les suivantes : Eperzan® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique :

- en monothérapie : chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée;
- en association : avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline basale, quand ceux-ci, associés au régime alimentaire et à l'exercice physique, n'ont pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Ces indications sont sensiblement les mêmes que celles reprises pour les agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le «position statement» actualisé en 2015, publié conjointement par l'American Diabetes Association (ADA) et par l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (23).

Il faut cependant rappeler que l'albiglutide n'a pas été étudié en association avec l'insuline prandiale, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ou les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). L'expérience de l'albiglutide en association avec une thiazolidinedione seule, un sulfamide + une thiazolidinedione et la metformine + un sulfamide + une thiazolidinedione est limitée.

En Belgique, l'albiglutide (Eperzan®) est remboursé avec des conditions plus restrictives que les indications officielles de l'EMA, à savoir les mêmes que celles qui ont été récem-

ment acceptées pour le lixisénatide (Lyxumia®) (5). Eperzan® est remboursé uniquement chez les patients adultes avec un DT2 qui remplissent une des deux conditions suivantes :

- soit un contrôle glycémique insuffisant ($HbA_{1c} > 7,5 \%$) malgré une combinaison de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant depuis au moins 3 mois;

- soit un contrôle glycémique insuffisant ($HbA_{1c} > 7,5 \%$) malgré un traitement par une insuline basale (associée ou non à des antidiabétiques oraux) depuis au moins 3 mois.

Le remboursement est accordé à ces conditions pour une période de 12 mois. La prolongation du remboursement du traitement par albiglutide est accordée pour une nouvelle période de 12 mois à condition que le traitement se soit révélé efficace comme en atteste l'obtention d'un taux d' $HbA_{1c} < 7\%$ ou une diminution du taux d' HbA_{1c} d'au moins 1 % par rapport à la situation clinique du patient avant l'initiation du traitement.

RECOMMANDATIONS D'USAGE

L'albiglutide est destiné à une auto-administration par le patient en injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. La poudre lyophilisée contenue dans le stylo doit être reconstituée avant l'administration. La dose recommandée d'albiglutide est de 30 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée. Cette dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par semaine sur la base de la réponse glycémique individuelle. Quand l'albiglutide est associé à un traitement en cours par la metformine, la posologie actuelle de metformine peut être maintenue. Par contre, une diminution de la dose du sulfamide ou de l'insuline administrés de façon concomitante peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie lors de l'instauration d'albiglutide, avec un ajustement guidé si nécessaire par une autosurveillance glycémique. Le patient insulino-traité peut injecter séparément l'albiglutide et l'insuline dans la même partie du corps, mais les injections ne doivent pas être proches.

L'albiglutide doit être administré le même jour chaque semaine, à n'importe quel moment de la journée, sans se préoccuper des repas. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire du moment que la dernière dose ait été administrée au moins 4 jours auparavant. Si une dose est oubliée, elle doit être

administrée dès que possible dans les 3 jours. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur prise de médicament à leur jour habituel d'administration. Si plus de 3 jours se sont écoulés depuis l'oubli de la dose, les patients devront attendre et s'administrer leur prochaine dose hebdomadaire telle que normalement prévue. L'injection hebdomadaire, par rapport à une administration journalière, devrait faciliter l'acceptation du traitement injectable par le patient, améliorer l'observance thérapeutique et la qualité de vie (24, 25).

Aucun ajustement de la dose d'albiglutide n'est nécessaire en fonction de l'âge, en particulier au-delà de 65 ans (ce médicament n'est pas indiqué avant l'âge de 18 ans). Il en est de même chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et modérée. L'expérience chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ($< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ou sous dialyse est très limitée et, par conséquent, l'albiglutide n'est pas conseillé dans cette population (20). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique, mais il n'y a eu aucune étude réalisée spécifiquement dans cette population.

CONCLUSION

Les agonistes du GLP-1 en injection hebdomadaire offrent une nouvelle opportunité pour le traitement du DT2 (7). L'albiglutide est un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, administré en une seule injection par semaine à la dose usuelle de 30 mg, à augmenter à 50 mg si nécessaire. Il est indiqué et remboursé, sous conditions, après échec d'une bithérapie orale metformine-sulfamide, en combinaison avec cette dernière. Il représente alors une alternative au passage à l'insuline, avec l'avantage de ne pas faire prendre de poids, d'occasionner moins d'hypoglycémies et de ne pas nécessiter d'autosurveillance glycémique. Il est également remboursé en combinaison avec une injection d'insuline basale (avec ou sans antidiabétiques oraux), lorsque l'insulinothérapie basale ne permet pas d'atteindre l'objectif thérapeutique. Il représente alors une alternative intéressante par rapport à une intensification du schéma insulinaire faisant appel à des insulines à action rapide, avec moins de prise de poids et moins d'hypoglycémies. Malgré l'effet de ralentissement de la vidange gastrique, son profil de tolérance digestive est tout à fait acceptable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 217-221.
2. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors : how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, **74**, 515-522.
3. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Exénatide (Byetta®). Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 158-165.
4. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Liraglutide (Victoza®): analogue du glucagon-like peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 464-470.
5. Scheen AJ. — Le lixisénatide (Lyxumia®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 à action préférentiellement post-prandiale. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 102-109.
6. Scheen AJ.— Bydureon® : premier agoniste des récepteurs du GLP-1 en une injection hebdomadaire (exénatide à libération prolongée). *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 214-219.
7. Scheen AJ.— Which incretin-based therapy for type 2 diabetes ? *Lancet*, 2014, **384**, 1325-1327.
8. Young MA, Wald JA, Matthews JE, et al.— Clinical pharmacology of albiglutide, a GLP-1 receptor agonist. *Postgrad Med*, 2014, **126**, 84-97.
9. Blair HA, Keating GM.— Albiglutide : a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, Mar 17. [Epub ahead of print].
10. Ahren B, Burke B.— Using albumin to improve the therapeutic properties of diabetes treatments. *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 121-129.
11. Young MA, Wald JA, Matthews JE, et al.— Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide. *Postgrad Med*, 2014, **126**, 35-46.
12. Hompesch M, Jones-Leone A, Carr MC, et al.— Albiglutide does not impair the counter-regulatory hormone response to hypoglycaemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepped glucose clamp study in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 82-90.
13. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al.— Once-weekly albiglutide *versus* once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7) : a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 289-297.
14. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, et al.— HARMONY 3 : 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2141-2148.
15. Weissman PN, Carr MC, Ye J, et al.— HARMONY 4 : randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*, 2014, **57**, 2475-2484.
16. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, et al.— Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2014, **16**, 1257-1264.
17. Home PD, Shamanna P, Stewart M, et al.— Efficacy and tolerability of albiglutide *versus* placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride : HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 179-187.
18. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al.— Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, *versus* thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2317-2325.
19. Nauck M, Stewart M, Perkins C, et al.— HARMONY2 wk 52 results : albiglutide monotherapy in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Abstract presented at the congress of the American Diabetes Association*, 2013, Late breaking abstract 55-LB.
20. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, et al.— Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide *versus* sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment : a randomized phase III study. *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2723-2730.
21. Scheen AJ, Paquot N.— Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incréatine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 562-568.
22. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al.— Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 794-797.
23. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 122-128.
24. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, et al.— Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13**, 144-149.
25. Woodward HN, Anderson SL.— Once-weekly albiglutide in the management of type 2 diabetes : patient considerations. *Patient Prefer Adherence*, 2014, **8**, 789-803.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, 4000 Liège, Belgique.