



# Betere glycemiecontrole met semaglutide dan met canagliflozine wanneer toegevoegd aan metformine?

### Referentie

Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:834-44. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0

### Duiding

Geert Goderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

In vergelijking met placebo hebben de SGLT-2-inhibitoren empagliflozine (1,2) en canagliflozine (3,4) een gunstig effect op cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico. Ook zou canagliflozine een vertragend effect hebben op de evolutie van diabetische nefropathie (5,6). Wat betreft de GLP-1-analogen kon men voor liraglutide geen effect op een daling van de nierfunctie, noch op het optreden van terminaal nierlijden versus placebo aantonen (7,8). Versus placebo zag men met exenatide geen statistisch significante winst op cardiovasculair vlak bij patiënten met type 2-diabetes en een belangrijke cardiovasculaire voorgeschiedenis (9,10). Voor liraglutide konden we ondanks een gunstig effect versus placebo op een samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat niets definitief besluiten over de cardioprotectieve effectiviteit wegens een door het studieprotocol geïnduceerd onevenwicht tussen de interventie- en de placebogroep (11,12). In een non-inferioriteitsstudie zag men met semaglutide wel een statistisch significant cardiovasculair voordeel ten opzichte van placebo bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, chronisch hartfalen of ernstige chronische nierziekte (13,14).

Vanuit het perspectief dat zowel canagliflozine als semaglutide een potentieel beschermend effect hebben op vlak van hart- en vaatziekten, vergeleek men de effectiviteit (effect op HbA1c) en veiligheid van beide geneesmiddelen in een head-to-head-studie (15). Een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie, uitgevoerd tussen maart 2017 en november 2018 in 111 centra in 11 landen, includeerde 788 patiënten met type 2-diabetes mellitus. Patiënten moesten ten minste 18 jaar oud zijn, gedurende minstens 90 dagen een stabiele maximaal getolereerde dosis metformine innemen, een HbA1c tussen 7,0% en 10,5% en een GFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> hebben. Als exclusiecriteria hanteerde men: gebruik van andere antidiabetica, acute of chronische pancreatitis, voorgeschiedenis van diabetische ketoacidose, myocardinfarct, CVA, hospitalisatie voor TIA of onstabiele angor in de voorbije 180 dagen, hartfalen NYHA-klasse IV. We kunnen hieruit besluiten dat het om een sterk geselecteerde onderzoekspopulatie gaat. De deelnemers werden met een Interactive Web Respons-systeem gerandomiseerd in twee groepen zonder statistisch significante verschillen in basiskarakteristieken. Om zowel patiënten als artsen te blinderen gebruikte men een **double dummy methode** voor de toediening van semaglutide 1 mg éénmaal per week subcutaan (n=367) versus canagliflozine 300 mg dagelijks per os (n=372).

Na een follow-up van 52 weken was HbA1c (primaire uitkomstmaat) statistisch significant meer gedaald in de semaglutide- versus de canagliflozinegroep (gemiddeld -0,49% met 95 BI van -0,65% tot -0,3%;  $p < 0,0001$  voor superioriteit). Ook zag men meer gewichtsreductie (secundaire uitkomstmaat) met semaglutide versus canagliflozine (-1,06 kg met 95% BI van -1,76 tot -0,36;  $p = 0,0029$  voor superioriteit). De studie-uitval was beperkt tot 6% en beide analyses werden uitgevoerd volgens intention to treat. Maag- en darmstoornissen, meestal misselijkheid, waren de meest gemelde ongewenste effecten met semaglutide (47% van de patiënten versus 28% met canagliflozine) terwijl infecties (meestal urineweginfecties) vaker voorkwamen met canagliflozine (35% van de patiënten versus 29% met semaglutide). Vroegtijdige stopzetting van de behandeling wegens ongewenste effecten kwam voor bij 10% van de patiënten met semaglutide en bij 5% van de patiënten met canagliflozine. Het effect op HbA1c is coherent met dat in meta-analyses die semaglutide (16) en andere GLP-1 agonisten (17) enerzijds vergelijken met SGLT-2 inhibitoren anderzijds. Ook in een vergelijkbare RCT die semaglutide vergeleek met empagliflozine zag men na 52 weken een statistisch significant voordeel van semaglutide in daling van HbA1c (-0,4% met 95% BI van -0,5 tot -0,3;  $p < 0,0001$ ) maar niet in gewichtsreductie (18).

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het is aanbevolen om een tweede peroraal antidiabeticum (hypoglykemiërend sulfamide/glinide, DPP-4-inhibitor, glitazone of SGLT-2-inhibitor) toe te voegen als bij diabetes type 2-patiënten onder monotherapie met metformine

blijkt dat de individuele streefwaarden niet worden bereikt na een periode van drie maanden (GRADE 1C) (19) Als men cardiovasculaire veiligheid beschouwt als belangrijkste criterium voor de keuze van een antidiabeticum, dan lijken GLP-1 agonisten en SGLT-2 inhibitoren aangewezen als eerstekeuzebehandeling na metformine (20). Op basis van de resultaten van de hoger besproken studie (betere glycemiecontrole en meer gewichtsverlies) zou men bij patiënten met een sterk verhoogd HbA1c (meer dan 8%) of een hogere BMI-waarde GLP-1-analogen boven SGLT-2 inhibitoren kunnen verkiezen. In de praktijk moet men echter naast bewijs over werkzaamheid/veiligheid en het profiel van de patiënt (GRADE 1C) (19) ook rekening houden met andere factoren zoals gebruiksgemak en kostprijs. Wegens het double dummy design van de studie kunnen we niets concluderen over patiënttevredenheid wat betreft de toedieningsvorm van de medicatie (dagelijks peroraal voor SGLT-2-inhibitoren versus wekelijks subcutaan voor GLP-1-analogen). Qua kostprijs is semaglutide momenteel een derde duurder dan canagliflozine (21).

## Besluit

Deze multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat semaglutide in vergelijking met canagliflozine leidt tot een statistisch significant sterkere daling van HbA1c en gewichtsreductie bij een geselecteerde groep type 2-diabetespatiënten die onvoldoende gecontroleerd zijn onder metformine.

## Referenties

1. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
3. Richard T. Canagliflozine: welk effect op cardiovasculaire en renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* bondig 15/09/2018.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
5. Vanhaeverbeek M. Vertraagt canagliflozine de progressie van bestaand nierlijden bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* bondig 15/09/2020.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
7. Goderis G. Langetermijneffecten van GLP-1-analogen op cardiovasculaire en renale uitkomsten. *Minerva* bondig 15/05/2019.
8. Mann JF, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1616011
9. Goderis G. Langetermijneffecten van GLP-1-analogen op cardiovasculaire en renale uitkomsten. *Minerva* bondig 15/05/2019.
10. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
11. Vanhaeverbeek M. Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's? *Minerva* bondig 15/02/2017.
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
13. Goderis G. Langetermijneffecten van GLP-1-analogen op cardiovasculaire en renale uitkomsten. *Minerva* bondig 15/05/2019.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
15. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:834-44. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0
16. Sharma R, Wilkinson L, Vrazic H, et al. Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1595-603. DOI: 10.1080/03007995.2018.1476332
17. Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:393-402. DOI: 10.1111/bcp.13807

18. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH; PIONEER 2 Investigators. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019;42:2272-81. DOI: 10.2337/dc19-0883
19. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica/Ebpracticenet* 5/05/2015. Laatste update: 21/12/2017.
20. Goderis G. Verschil in incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen tussen linagliptine en glimepiride bij patiënten met type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico? *Minerva bondig* 16/10/2020.
21. Semaglutide. BCFI: Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium oktober 2020.