



# Betere glycemiecontrole en meer gewichtsreductie met wekelijks toegediend semaglutide in plaats van dagelijks ingenomen empagliflozine bij patiënten met type 2-diabetes?

### Referentie

Lingvay I, Capehorn MS, Catarig A-M, et al. Efficacy of once-weekly semaglutide vs empagliflozine added to metformin in type 2 diabetes: patient-level meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020;105: e4593-e4604. DOI: 10.1210/clinem/dgaa577

### Duiding

Geert Goderis, Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde, KU Leuven  
Geen belangenconflict met dit onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van het wekelijks toedienen van semaglutide 1 mg subcutaan versus eenmaal daags innemen van empagliflozine 25 mg oraal bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle zijn met metformine in monotherapie?

## Achtergrond

In Minerva kwamen zowel GLP-1-analogen als SGLT2-inhibitoren meermaals aan bod. De Sustain 8-studie, een multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit, toonde aan dat semaglutide in vergelijking met canagliflozine tot een statistisch significant sterkere daling van HbA1c en gewichtsreductie leidde bij een geselecteerde groep type 2-diabetepatiënten die onvoldoende gecontroleerd waren onder metformine (1,2). Of we dit resultaat kunnen extrapoleren naar een vergelijking tussen semaglutide en andere SGLT2-inhibitoren, zoals empagliflozine, is nog onduidelijk.

## Samenvatting

### Methodologie

**Metaregressieanalyse** met individuele patiëntgegevens van 4 studies

#### *Geselecteerde studies*

- twee dubbelblinde RCT's en één open-label RCT, die een wekelijkse subcutane injectie van 1 mg semaglutide vergeleken met respectievelijk een wekelijkse subcutane injectie van semaglutide 0,5 mg of oraal sitagliptine 100 mg (Sustain 2) (3), oraal canagliflozine 300 mg (Sustain 8) (4), subcutaan exenatide 2 mg (Sustain 3) (5)
- één open-label RCT die een dagelijkse orale inname van empagliflozine 25 mg vergeleek met oraal semaglutide 14 mg (Pioneer 2) (6).

#### *Bestudeerde populatie*

- 1 405 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 55,5 (SD 10,4) tot 57,8 (SD 10,0) jaar, 47,4 tot 49% vrouwen, met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met metformine in

monotherapie; de gemiddelde HbA1c bedroeg 8,2 (SD 1,0) tot 8,1 (SD 0,9) procent; het gemiddeld gewicht bedroeg 91,5 (SD 22,1) tot 91,3 (SD 20,1) kg.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: verandering in HbA1c en lichaamsgewicht
- secundaire uitkomstmaten: verandering in BMI, middelomtrek, systolische en diastolische bloeddruk, lipiden en GFR
- **intention-to-treat-analyse**
- naargelang de uitkomstmaat corrigeerde men in de metaregressieanalyse voor baseline HbA1c, baseline gewicht, duur van type 2-diabetes, eGFR, hypothyroïdie, hartfalen, rookstatus, leeftijd, geslacht, ras.

### **Resultaten**

- semaglutide verlaagde gemiddeld het HbA1c en het lichaamsgewicht ten opzichte van empagliflozine met respectievelijk 0,61% (95% BI van -0,72 tot -0,49) en 1,65 kg (95% BI van -2,22 tot -1,08) ( $p < 0,0001$  voor beide vergelijkingen)
- ten opzichte van empagliflozine verminderde semaglutide ook statistisch significant de middelomtrek, totaal cholesterol, LDL-cholesterol (allebei  $p < 0,0001$ ) en triglyceriden ( $p < 0,01$ )
- met empagliflozine zag men een statistisch significante grotere daling in diastolische bloeddruk ( $p < 0,05$ ) en verhoging in HDL-cholesterol ( $p < 0,01$ )
- er was geen statistisch significant verschil tussen semaglutide en empagliflozine voor wat betreft de systolische bloeddruk of de eGFR.

### **Besluit van de auteurs**

Deze indirecte vergelijking suggereert dat eenmaal per week subcutaan semaglutide 1mg een sterkere verlaging geeft van HbA1c en lichaamsgewicht in vergelijking met dagelijks oraal empagliflozine 25 mg wanneer het wordt toegevoegd aan een monotherapie met metformine bij patiënten met type 2-diabetes.

### **Financiering van de studie**

Novo Nordisk.

### **Belangenvermenging van de auteurs**

De analyse en het schrijven van het artikel werden volledig gesponsord door Novo Nordisk.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

We moeten meteen sterk benadrukken dat het hier niet gaat om een systematische review. De drie studies met semaglutide werden arbitrair gekozen op basis van het feit dat patiënten een vaste dosis metformine kregen en dat de opvolging 52 tot 56 weken bedroeg. Twee studies includeerden echter ook patiënten onder een ander oraal antidiabeticum, maar deze patiënten werden uitgesloten uit de analyse. Zo kon men voor één studie slechts 50% van de geïncludeerde patiënten gebruiken. De studie met empagliflozine werd geselecteerd omdat het de enige door Novo Nordisk gesponsorde studie was met beschikbare patiëntgegevens voor empagliflozine dat nog niet direct vergeleken was met semaglutide in een RCT. Meteen was dit ook de opzet van de studie om twee moleculen op individuele patiëntgegevens indirect met elkaar te vergelijken daar waar in de oorspronkelijke studies andere behandelingen met elkaar vergeleken werden (zoals semaglutide versus sitagliptine). Anders dan bij een netwerkanalyse gaat het hier echter niet om een indirecte vergelijking van twee interventies die men in twee verschillende studies vergeleek met eenzelfde interventie (7). Dergelijke ‘onverankerde’ indirecte vergelijkingen hebben daarom een hoog risico van bias.

Om zoveel mogelijk vertekening te voorkomen werden voorafgaand aan de metaregressieanalyse mogelijke **confounders** opgespoord die een impact zouden kunnen hebben op de prognose of het effect van de behandeling. Deze identificatie van potentiële confounders gebeurde op basis van statistische gegevensanalyses, consultatie van experts en raadpleging van de wetenschappelijke literatuur. Door gebruik te maken van individuele patiëntgegevens kon men corrigeren op individueel patiëntniveau. Hoe correct dit ook uitgevoerd is, kan men toch niet zonder meer aannemen dat alle mogelijke confounders zijn meegenomen in de analyse. Ofschoon de patiëntkarakteristieken tussen de 3 studies met semaglutide onderling alsook tussen de 3 studies met semaglutide samen versus de studie met empagliflozine vergelijkbaar waren, zijn op sommige andere vlakken de studies niet homogeen. Zo was er een verschil in blinding (2 studies waren open-label en 2 studies dubbelblind), een klein verschil in follow-up en een verschil in primaire uitkomstmaat voor HbA1c en lichaamsgewicht (56 weken in de 3 studies met semaglutide en 26 weken in de studie met empagliflozine).

### **Interpretatie van de resultaten**

Met semaglutide versus empagliflozine zag men na 2 jaar een statistisch significante sterkere daling van HbA1c met 0,61% en van lichaamsgewicht met 1,65 kg. De verlaging van het HbA1c met 0,6% onder semaglutide in vergelijking met empagliflozin, zou men theoretisch als een klinisch relevant verschil kunnen beschouwen. Dit zou echter wel aangetoond moeten worden in een methodologisch degelijk uitgevoerde studie. De resultaten komen grotendeels overeen met deze van een eerdere netwerk meta-analyse die semaglutide vergeleek met verschillende SGLT2-inhibitoren (8) en met deze van de primaire studies Sustain 8 (4) en Pioneer 2 (5), die semaglutide respectievelijk vergeleken met canagliflozine en empagliflozine.

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

De richtlijnen van de American Diabetes Association raden per consensus aan om na metformine als eerste stap de cardiovasculaire en renale comorbiditeit in rekening te brengen indien een tweede molecule toegevoegd wordt aan de behandeling (9). Bij patiënten met type 2-diabetes met een vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening of aanwijzingen voor een hoog cardiovasculair risico, een vastgestelde nieraandoening of hartfalen wordt een SGLT2-inhibitor of een GLP-1-analoog aanbevolen, onafhankelijk van de HbA1c-waarde en rekening houdend met patiëntgebonden factoren (niveau van bewijs A). In het bijhorende algoritme raadt men eerder GLP-1-analogen aan bij patiënten met (hoog risico van) hart- en vaatziekten, terwijl SGLT2-inhibitoren eerder aangeraden worden bij patiënten met hartfalen (en verminderde ejection fraction) of chronische nierziekte (met of zonder vastgestelde hart- en vaatziekte). Deze aanbevelingen worden ondersteund door een recent overzichtsartikel in de Lancet dat rekening houdt met de meest recente evidentie (10).

## **Besluit van Minerva**

Deze correct uitgevoerde metaregressieanalyse van individuele patiëntgegevens komende uit arbitrair gekozen RCT's toont op een indirecte manier aan dat wekelijks subcutaan semaglutide 1 mg in vergelijking met dagelijks oraal empagliflozine 25 mg na 52 weken leidt tot een statistisch significante sterkere daling van HbA1c en lichaamsgewicht bij patiënten met type 2-diabetes mellitus, onvoldoende onder controle met metformine in monotherapie. De verlaging van het HbA1c met 0,6% onder semaglutide in vergelijking met empagliflozin, zou men theoretisch als een klinisch relevant verschil kunnen beschouwen. Dit zou echter wel aangetoond moeten worden in een methodologisch degelijk uitgevoerde studie.

## Referenties

1. Goderis G. Betere glycemiecontrole met semaglutide dan met canagliflozine wanneer toegevoegd aan metformine? *Minerva* bondig 16/10/2020.
2. 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
3. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, 4 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341-54. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X
4. 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, 4 randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:834-44. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0
5. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:258-66. DOI: 10.2337/dc17-0417
6. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al; 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
7. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
8. 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;34:1595-1603. DOI: 10.1080/03007995.2018.1476332
9. Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S90-S102. DOI: 10.2337/dc19-S009
10. Brown E, Heerspink HJ, Cuthbertson DJ, Wilding JP. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet* 2021;398:262-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00536-5