

# Canagliflozine bij type 2- diabetes: gunstig effect op bepaalde cardiovasculaire eindpunten maar verhoogd risico van amputatie t.h.v. de onderste ledematen

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 27/06/17]

De resultaten van het CANVAS Program, een groepering van de CANVAS-studie en de CANVAS-R-studie, uitgevoerd bij patiënten met type 2-diabetes met hoog cardiovasculair risico tonen met canagliflozine een vermindering van het primaire, gecombineerd cardiovasculair eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA), maar dit ten koste van ongewenste effecten waaronder een verdubbeling van het risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen. De resultaten tonen echter geen statistisch significante vermindering van de afzonderlijke eindpunten: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Er kan geen conclusie worden getrokken wat betreft de eventuele effecten van canagliflozine op de progressie van nierlijden.

Canagliflozine is, zoals dapagliflozine en empagliflozine, een inhibitor van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de terugresorptie van glucose in de nieren, met uitlokking van glycosurie. Recent werd een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit met empagliflozine vastgesteld in de EMPA-REG-studie [zie Folia november 2015 en februari 2017].

## Het CANVAS Program

De resultaten van het CANVAS Program met canagliflozine zijn onlangs gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>. Het CANVAS Program heeft als doel het effect van canagliflozine op de cardiovasculaire en renale complicaties van diabetes, en de cardiovasculaire en renale veiligheid van canagliflozine te evalueren bij diabetici met een hoog cardiovasculair risico. Om te komen tot een voldoende hoog aantal events en een voldoende hoge statistische power, werden in het CANVAS Program de gegevens gegroepeerd van twee gerandomiseerde studies met verschillende duur (CANVAS en CANVAS-R)<sup>2</sup>, wat geen conventionele werkwijze is.

Het CANVAS Program groepeerde de gegevens van twee gerandomiseerde, gecontroleerde studies: de CANVAS-studie (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) met een duur van 6 jaar die de cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine evalueerde, en de CANVAS-R-studie (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study- Renal*) met een duur van 2 jaar die de cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine en de effecten van canagliflozine op de progressie van nierlijden evalueerde. In totaal waren er 10.142 patiënten geïncludeerd waaronder 65% met antecedenten van cardiovasculaire events en 35% met minstens 2 cardiovasculaire risicofactoren; de gemiddelde leeftijd van de patiënten was 63,3 jaar. In de CANVAS-studie werden de patiënten gerandomiseerd naar 3 groepen (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg of

placebo), in de CANVAS-R-studie naar 2 groepen (canagliflozine 100 mg of placebo). De mediane follow-up in CANVAS Program bedroeg 126 weken (296 weken in CANVAS; 108 weken in CANVAS R).

## Effecten van canagliflozine op de cardiovasculaire eindpunten

Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident (CVA). De resultaten wijzen met canagliflozine op een statistisch significante vermindering van 14% van het gecombineerd eindpunt [26,9 events/1.000 patiënten per jaar (canagliflozine) versus 31,5 events/1.000 patiënten/jaar (placebo); *hazard ratio* 0,86 (95%-BI 0,75 tot 0,97)]. De *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 217 voor 1 jaar behandeling, d.w.z. dat 217 patiënten moesten behandeld worden gedurende 1 jaar om één bijkomend cardiovasculair event te vermijden. De resultaten tonen echter geen statistisch significante vermindering van de afzonderlijke eindpunten cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA (secundaire eindpunten). De resultaten wijzen op een vermindering van het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen [*hazard ratio* 0,67 (95%-BI 0,52 tot 0,87)] maar, zoals de onderzoekers zelf signaleren, moeten deze resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd, gezien het geringe aantal events.

## Effecten van canagliflozine op de renale eindpunten

De resultaten in verband met de renale eindpunten (secundaire eindpunten) wijzen op een vermindering van de progressie van albuminurie [*hazard ratio* 0,73 (95%-BI 0,67 tot 0,79)] en van verslechtering van de nierfunctie [*hazard ratio* 0,60 (95%-BI 0,47 tot 0,77)]. Zoals de onderzoekers zelf signaleren, moeten deze resultaten echter eveneens voorzichtig worden geïnterpreteerd, gezien het geringe aantal events.

## Veiligheid van canagliflozine

Naast de bekende ongewenste effecten van de glijflosinen (vooral gastro-intestinale last, polyurie, dysurie, urogenitale infecties, dehydratie, hypotensie), tonen de resultaten met canagliflozine een verdubbeling van het risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen. De toename werd gezien met de 100 mg-dosis en de 300 mg-dosis; er was geen dosis-afhankelijk effect. Het aantal amputaties bedroeg 6,3 amputaties/1.000 patiënten/jaar (canagliflozine) versus 3,4 amputaties/1.000 patiënten/jaar (placebo), wat overeenkomt met een *hazard ratio* van 1,97 (95%-BI 1,41 tot 2,75) en een *Number Needed to Harm* (NNH) van 345 voor 1 jaar behandeling; dit betekent dat op 345 patiënten die gedurende 1 jaar behandeld werden met canagliflozine, er 1 bijkomend geval van amputatie was ten opzichte van placebo. Het risico was het hoogst bij patiënten met antecedenten van amputatie of perifere arteriopathie. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)

en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) publiceerden een waarschuwing in dit verband [zie verder bij de commentaren van het BCFI].

### Commentaren van het BCFI

- De resultaten van het CANVAS *Program* wijzen op een gunstig effect van canagliflozine op bepaalde cardiovasculaire eindpunten, een effect dat ook met empagliflozine werd gezien in de EMPA-REG-studie. De resultaten van het CANVAS *Program* moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat ze niet toelaten duidelijke conclusies te trekken in verband met het effect op de cardiovasculaire mortaliteit.
- De aandacht dient gevestigd worden op het feit dat de patiënten in het CANVAS *Program* gemiddeld een minder hoog cardiovasculair risico hadden dan de patiënten in de EMPA-REG-studie. In het CANVAS *Program* had 65% van de patiënten cardiovasculaire antecedenten (secundaire preventie) en 35% van de patiënten vertoonde cardiovasculaire risicofactoren (primaire preventie); in de EMPA-REG-studie waren daarentegen enkel patiënten met cardiovasculaire antecedenten (secundaire preventie) geïnccludeerd.
- In verband met de mogelijke effecten van canagliflozine op de evolutie van nierlijden kunnen geen conclusies worden getrokken omwille van het geringe aantal patiënten met nieraantasting en het geringe aantal gerapporteerde events.
- Het mechanisme van de verhoging van het risico van amputatie van de onderste ledematen dat gezien werd met canagliflozine, is niet bekend en het is niet duidelijk in hoeverre het zou kunnen gaan om een ongewenst effect van de klasse van de gliflozinen. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)<sup>3</sup> en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>4</sup> publiceerden een waarschuwing in verband met de mogelijke verhoging van het risico van amputatie bij patiënten behandeld met gliflozinen.

In verband met canagliflozine (en de andere gliflozinen) en risico van amputatie van de onderste ledematen meldt het **Centrum voor Geneesmiddelenbewaking** het volgende.

- Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)<sup>3</sup> en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>4</sup> vestigen de aandacht, op basis van de CANVAS- en de CANVAS-R-studie, op een mogelijke verdubbeling van het risico van amputatie van de onderste ledematen bij diabetici behandeld met canagliflozine. Het mechanisme achter dit risico (misschien door volumedepletie) is niet duidelijk. Naast de algemene risicofactoren (slecht gecontroleerde diabetes, cardiovasculaire aandoening, perifere neuropathie) werden geen andere risicofactoren vastgesteld.

- Analyse van de gegevens met de andere gliflozinen (met inbegrip van de EMPA-REG-studie met empagliflozine) toont geen signaal van verhoogd risico van teen- of voetamputatie, maar de gegevens zijn beperkt en deze gegevens werden in de studies niet systematisch geregistreerd. In afwachting van meer gegevens, concludeert het EMA dat een klasse-effect niet kan uitgesloten worden. Het risico van amputatie zal dan

ook in de SKP's en bijsluiters van alle gliflozinen opgenomen worden.

- In afwachting van bijkomende gegevens lijken een aantal voorzorgsmaatregelen voor canagliflozine en de andere gliflozinen aangewezen.

• Patiënten behandeld met een gliflozine moeten extra aandacht besteden aan preventieve voetverzorging, en elk probleem ter hoogte van de voeten (ulceratie, verwonding, infectie, pijn, ontkleuring) zo snel mogelijk melden.

• Voor canagliflozine wordt bijkomend aanbevolen om patiënten met risicofactoren voor teenamputatie (antecedenten van amputatie, perifere vasculaire aandoeningen, perifere neuropathie) extra op te volgen en hen te wijzen op het belang van een adequate hydratatie. Daarenboven dient overwogen te worden om inname van canagliflozine te stoppen bij patiënten die complicaties zoals ulcus, infectie, osteomyelitis en gangreen ontwikkelen ter hoogte van de extremiteiten.

- Als **besluit** kan gesteld worden dat de resultaten van het CANVAS *Program* wijzen op een gunstig effect van canagliflozine op bepaalde cardiovasculaire eindpunten, een effect dat ook met empagliflozine werd gezien in de EMPA-REG-studie. Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, laten ze niet toe conclusies te trekken betreffende een vermindering van de cardiovasculaire langetermijncomplicaties van diabetes. Deze studies laten enkel toe te besluiten dat gliflozinen veilig zijn bij patiënten met hoog cardiovasculair risico.

### Specifieke bronnen

1 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med* June 12, 2017 (doi : 10.1056/NEJMoa1611925)

2 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab* 2017 ; 1-10 (doi: 10.1111/dom.12924)

3 EMA. SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines. Via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Advanced document search > zoekterm: "SGLT2 inhibitors" (documenten van 08/05/2017)

4 FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). bericht van 16/05/17. Via [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm)