

Folia Pharmacotherapeutica mei 2019

Nieuw ADA/EASD-consensusrapport over de aanpak van type 2-diabetes stelt significante wijzigingen in het therapeutische schema voor

In het nieuwe ADA/EASD-consensusrapport¹ worden belangrijke wijzigingen in het therapeutische schema bij diabetes voorgesteld: (1) zodra metformine ontoereikend is, wordt bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten en/of nefropathie de voorkeur gegeven aan antidiabetica (gliflozinen of GLP-1-analogen) met bewezen cardiovasculaire en/of renale winst, en (2) wanneer moet gekozen worden voor een injecteerbare behandeling, wordt insuline nu tweede keuze, en worden de GLP-1-analogen de eerste keuze. De cardiovasculaire veiligheidsstudies zijn de belangrijkste drijfveren van deze wijzigingen.

Advies van het BCFI

- De formulering die gebruikt wordt in het ADA/EASD-consensusrapport, bemoeilijkt de interpretatie door de zorgverlener. Voor welke moleculen is werkelijk een cardiovasculaire en/of renale winst bewezen?
- De opzet van de cardiovasculaire veiligheidsstudies beperkt de draagwijdte van hun resultaten, ook op de primaire cardiovasculaire eindpunten. Daarbij komt dat de studies van relatief korte duur zijn (3 - 4 jaar) en uitgevoerd zijn bij geselecteerde populaties.
- De winst op majeure cardiovasculaire events lijkt voor de gliflozinen beperkt te zijn tot patiënten met cardiovasculaire antecedenten (met empagliflozine en canagliflozine). Voor de GLP-1-analogen is deze winst slechts voor 2 van de 5 bestudeerde moleculen (liraglutide en albiglutide) aangetoond.
- Een renale winst is voor geen van beide therapeutische klassen formeel aangetoond, ook al zijn er bemoedigende gegevens.
- De argumenten voor de vervanging van insuline door GLP-1-analogen als eerste keuze voor injecteerbare behandeling, zijn grotendeels aanvaardbaar, maar er moet rekening worden gehouden met de impact van deze maatregel op de behandelingskosten.
- Er zijn ook risico's bij gebruik van deze moleculen. In het bijzonder moet voor de gliflozinen het risico van amputatie en diabetische ketoacidose altijd nauwgezet opgevolgd worden. Onlangs rees een signaal van een zeldzaam, maar ernstig ongewenst effect, met name gangreen van Fournier, bij gebruik van gliflozinen.²

De *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the study of diabetes* (EASD) publiceerden een consensusrapport over de aanpak van hyperglykemie bij type 2-diabetes¹. De belangrijke wijzigingen, voornamelijk gesteund op de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies gepubliceerd tussen 2013 en 2017, kunnen als volgt worden samengevat.

- Bij patiënten met bewezen cardiovasculaire antecedenten wordt, eens metformine ontoereikend is, gekozen voor de gliflozinen (ook SGLT-2-inhibitoren genoemd) of de GLP-1-analogen (ook incretinomimetica genoemd) "waarvoor een cardiovasculair voordeel is aangetoond" (sic).
- Bij patiënten met nefropathie of hartfalen worden de gliflozinen (SGLT-2-inhibitoren) "met bewezen winst" (sic) aanbevolen.
- De GLP-1-analogen (incretinomimetica) worden de eerste keuze als injecteerbare behandeling, met insuline als tweede keuze.

De gebruikte formulering is moeilijk te interpreteren door de zorgverlener.

Wat verstaat men onder "waarvoor een cardiovasculaire winst is aangetoond" ?

De interpretatie van de gegevens uit de cardiovasculaire veiligheidsstudies blijft moeilijk, vooral omdat hun opzet complex is. Het verschil tussen de FDA en het EMA in verband met de erkenning van een formele indicatie in de preventie van cardiovasculaire events voor empagliflozine en canagliflozine, is hiervan een voorbeeld. Het EMA heeft hierover geen duidelijk standpunt

ingenomen en het cardiovasculaire voordeel is voor geen van deze moleculen vermeld in de rubriek "Indicaties" van de SKP's.

In het ADA/EASD-consensusrapport¹ wordt gesteld dat een molecule "met bewezen cardiovasculaire winst" betekent dat het in de SKP de indicatie "vermindering van cardiovasculaire events" heeft. Wat de gliflozinen betreft, heeft het Europese geneesmiddelenbureau (EMA) de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) niet gevolgd [zie Folia april 2017]. De Europese SKP's van empagliflozine en canagliflozine zijn niet duidelijk over een dergelijke winst: de lezer wordt simpelweg verwezen naar het deel van de SKP waar de resultaten van de klinische studies worden besproken. Geen enkele GLP-1-analoog heeft cardiovasculaire preventie als indicatie gekregen.

In het ADA/EASD-consensusrapport wordt ook vermeld dat de voorgestelde wijzigingen vooral berusten op de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies.

Het BCFI heeft reeds herhaaldelijk zijn bezorgdheid geuit over de opzet van de cardiovasculaire veiligheidsstudies, die in eerste instantie niet bedoeld zijn om een voordeel aan te tonen, maar wel om geruststelling te bieden over de veiligheid van deze nieuwe antidiabetica. De resultaten van studies met een dergelijke hiërarchische opzet (eerst aantonen van non-inferioriteit, daarna van superioriteit) zullen nooit dezelfde waarde hebben als de resultaten van studies die van bij het begin werden opgezet om superioriteit aan te tonen. Non-inferioriteitsstudies vereisen minder patiënten en kortere follow-upperiodes. Het extraheren van de gegevens uit non-inferioriteitsstudies om, in een tweede fase, een superioriteitsstudie uit te voeren, vermindert de facto de *power* van het bereikte resultaat.

Wat zijn de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies met de gliflozinen?

Het ADA/EASD-consensusrapport¹ stelt dat de cardiovasculaire winst bewezen is voor empagliflozine en canagliflozine, en dat de evidentie in beperkte mate sterker is voor empagliflozine dan voor canagliflozine.

Het BCFI gaf reeds commentaren in verband met de EMPA-REG-studie³ en de CANVAS-studie⁴, waarin deze twee moleculen werden geëvalueerd [zie Folia november 2015, februari 2017, augustus 2017, oktober 2017]. De bedenkingen over de studie-opzet buiten beschouwing gelaten, toonden empagliflozine en canagliflozine inderdaad een voordeel op het samengestelde primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA in diabetespopulaties met overwegend cardiovasculaire antecedenten.



Het primaire eindpunt in de EMPA-REGA-studie³ en de CANVAS-studie⁴ was identiek, en de analyse van de superioriteit (na bewezen non-inferioriteit) toont een statistisch significant voordeel in beide studies met vergelijkbare resultaten (relatieve risicoreductie van het gecombineerde eindpunt met ongeveer 14%). Het verschil tussen empagliflozine en canagliflozine, dat door de auteurs van het ADA/EASD-consensusrapport wordt benadrukt, is het statistisch significante voordeel van empagliflozine (en niet van canagliflozine) op de secundaire eindpunten "cardiovasculaire mortaliteit" en "totale mortaliteit".

In de DECLARE-TIMI-studie⁵ (gepubliceerd na de publicatie van het ADA/EASD-consensusrapport), met dapagliflozine, was het aandeel patiënten met cardiovasculaire antecedenten geringer en waren geen patiënten met nierinsufficiëntie ingesloten. De resultaten van de DECLARE-TIMI-studie tonen geen voordeel op hetzelfde eindpunt als de hoger beschreven studies [zie Folia maart 2019].

Een meta-analyse¹² evalueerde het effect van de gliflozinen op cardiovasculaire (en renale, zie verder) eindpunten bij patiënten met type 2-diabetes in primaire en secundaire preventie. De resultaten tonen een matig voordeel van de gliflozinen op het risico van majeure cardiovasculaire events, maar alleen in secundaire preventie. Het gecombineerde risico van hospitalisatie omwille van hartfalen en van cardiovasculaire mortaliteit was eveneens verminderd.



- De meta-analyse includeerde alleen de gegevens van de 3 cardiovasculaire veiligheidsstudies (EMPA-REG³, CANVAS⁴ en DECLARE-TIMI⁵ ; n=34.322).
- De gliflozinen verminderden het aantal majeure cardiovasculaire events met 11% (HR=0,89 ; 95%-BI 0,83 tot 0,96 ; p=0,0014). Wanneer het effect geëvalueerd wordt in functie van de aanwezigheid van cardiovasculaire antecedenten, is dit effect alleen significant in secundaire preventie.
- De gliflozinen verminderden het gecombineerde risico van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie omwille van hartfalen met 23% (HR=0,77 ; 95%-BI 0,71 tot 0,84 ; p<0,0001). Er is geen aparte analyse voor deze twee eindpunten. Waarschijnlijk is de winst vooral te wijten aan een gunstig effect op het eindpunt hartfalen, door het diuretisch effect van deze moleculen.

De cardiovasculaire winst van de gliflozinen is in absolute cijfers waarschijnlijk beperkt, en om deze reden waarschijnlijk enkel statistisch significant bij de patiënten met het hoogste risico, d.w.z. de diabetespatiënten met antecedenten van cardiovasculaire events.

Wat zijn de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies met de GLP-1-analogen?

De auteurs van het ADA/EASD-consensusrapport stellen dat het bewijs “het sterkst is” voor liraglutide, “gunstig” voor semaglutide, “minder zeker” voor exenatide wekelijks, en dat er geen bewezen voordeel is met lixisenatide. De analyse van de resultaten van deze studies door het BCFI is verschillend: naast de hierboven beschreven bedenkingen over de studie-opzet, is superioriteit alleen bewezen voor liraglutide (en albiglutide, een studie gepubliceerd na het verschijnen van het ADA/EASD-consensusrapport).



- Het primaire eindpunt van deze studies is altijd een gecombineerd eindpunt, samengesteld uit ten minste cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA.
- De geïncludeerde populaties zijn ook geselecteerd op basis van hun hoge cardiovasculair risico (meestal met cardiovasculaire antecedenten en, bij 20 à 25%, nierinsufficiëntie).
- Van de 4 studies die in het ADA/EASD-consensusrapport werden geëvalueerd, was de LEADER-studie⁷ (met liraglutide) de enige studie met een statistisch significant voordeel in termen van superioriteit op het primaire eindpunt [zie Folia februari 2017].
- De auteurs van de SUSTAIN-studie⁸ (met semaglutide) vermelden dat de *power* van hun studie onvoldoende is om de superioriteit van de molecule te kunnen tonen. Ondanks deze belangrijke vaststelling, zijn de resultaten van de analyse van de superioriteit, statistisch significant maar methodologisch weinig betrouwbaar, toch gepubliceerd en becommentarieerd in het voordeel van semaglutide.
- In de EXSCEL-studie⁹ kon voor exenatide wekelijks geen statistisch significant voordeel op het primaire eindpunt worden aangetoond. Dit is ook het geval in de ELIXA-studie⁶ met lixisenatide.
- De HARMONY-studie¹⁰ (met albiglutide), gepubliceerd in oktober 2018 en niet geëvalueerd in het ADA/EASD-consensusrapport, toonde eveneens een statistisch significant voordeel op het samengesteld primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Merkwaardig genoeg werd albiglutide in september 2018 door de fabrikant om commerciële redenen uit de markt genomen.

Het is in dit stadium niet duidelijk of het verschil in voordeel tussen de moleculen in deze klasse te wijten is aan verschillen tussen de bestudeerde patiëntengroepen, of aan intrinsieke verschillen tussen de moleculen onderling¹¹.

Is er een bewezen renale winst met de gliflozinen en/of de GLP-1-analogen?

In dit stadium is er geen formeel bewijs van renale winst, noch met de gliflozinen, noch met de GLP-1-analogen. Met de GLP-1-analogen zijn de gegevens nog te beperkt. Met de gliflozinen toont een eerste meta-analyse een renale winst, maar de methodologie ervan roept vragen op. Een tweede meta-analyse met de gliflozinen, met correcte methodologie, toont een zeer beperkte achteruitgang van de nierfunctie op korte termijn, maar daarentegen een, zij het eveneens zeer

beperkte, verbetering van de nierfunctie bij follow-upperiodes van meer dan 2 jaar. Deze gegevens zijn zeker bemoedigend voor wat de renale veiligheid van de gliflozinen betreft. Studies waarbij de werkzaamheid ter hoogte van de nieren als primair eindpunt wordt geëvalueerd, zijn nodig om dit te verduidelijken. De ervaring met deze middelen is momenteel nog te kort om een uitspraak te doen over hun effect op diabetische nefropathie, een chronische en traag evoluerende complicatie.

In alle tot nu toe gepubliceerde cardiovasculaire veiligheidsstudies is de analyse op renale eindpunten altijd een secundaire analyse. De resultaten zijn dus enkel hypothese-genererend, en kunnen geen bewijs leveren. Wat de gliflozinen betreft, is het voordeel op dit secundair eindpunt, dat in de drie uitgevoerde studies aanwezig was, veelbelovend. Met de GLP-1-analogen werden analyses op renale eindpunten alleen uitgevoerd met liraglutide en semaglutide, en deze analyses tonen eveneens een voordeel.

De hierboven beschreven meta-analyse¹² waarbij de gliflozinen werden geëvalueerd op cardiovasculaire en renale eindpunten in primaire en secundaire preventie, toont een significant voordeel van de gliflozinen op de progressie van nefropathie.

Het BCFI is van mening dat de keuze om alleen de gegevens uit de drie cardiovasculaire veiligheidsstudies te selecteren voor de evaluatie van het renaal effect van de gliflozinen, met exclusie van de andere studies, vragen oproept. Dit maakt dat er geen formeel besluit kan gemaakt worden over een renale winst van de gliflozinen.



- Het is merkwaardig dat men zich beperkt tot de cardiovasculaire veiligheidsstudies, vooral als het gaat om de evaluatie van de renale winst van de gliflozinen. Wanneer men kijkt naar de methodologie in verband met de selectie van de studies voor deze meta-analyse, zijn 109 van de 175 aanvankelijk geïdentificeerde studies uitgesloten, simpelweg omdat het geen cardiovasculaire veiligheidsstudies zijn. Het is duidelijk dat het belangrijkste doel van de auteurs van de meta-analyse was om alleen deze cardiovasculaire veiligheidsstudies op te nemen, maar de redenen voor deze optie (en de beperkingen die dit meebrengt voor wat betreft de evaluatie van de renale eindpunten) worden in de meta-analyse niet beschreven.
- De gliflozinen verminderden het risico van progressie van nierziekte met 45% (HR=0,55 ; 95%-BI 0,48 tot 0,64 ; p<0,0001).

In een andere meta-analyse¹³ werd meer specifiek het renoprotectief effect van de gliflozinen bij type 2-diabetes onderzocht. De inclusiecriteria zijn meer in overeenstemming met de onderzoeksvraag, en 25 RCT's werden geïncludeerd (waaronder de drie hierboven besproken cardiovasculaire veiligheidsstudies die in totaal 78,5% van het totaal aantal patiënten uitmaakten). De resultaten van deze meta-analyse zijn zeker bemoedigend voor wat de renale veiligheid van de gliflozinen betreft.



- Meta-analyse van 25 RCT's (n=43.721). Het primaire eindpunt was de progressie van de nierfunctie (eGFR). De nierfunctie ging lichtjes achteruit in de kortetermijn-analyses (1 à 6 weken en 12 à 52 weken), om nadien, in de langetermijn-analyses (72 à 104 weken en meer dan 188 weken), lichtjes te verbeteren. Bij patiënten met een reeds verminderde nierfunctie op het ogenblik van inclusie, trad de verbetering van de nierfunctie slechts op na een follow-up van 188 weken en meer. De gemiddelde gewogen verschillen ten opzichte van placebo (zowel in de negatieve als in de positieve richting) lagen in de orde van 5 ml/min/1,73 m².
- Eén van de secundaire eindpunten was een samengesteld eindpunt bestaande uit: aanhoudende vermindering met 40% van de eGFR, nood voor dialyse en overlijden omwille van renale redenen. Voor dit gecombineerd eindpunt zijn slechts drie studies geïnccludeerd in de meta-analyse, met name de drie cardiovasculaire veiligheidsstudies. Zoals verwacht was er met de gliflozinen een voordeel op dit eindpunt, met een resultaat dat volledig te vergelijken is met dit in de meta-analyse van Zelniker (RR=0,57; 95%-BI van 0,49 tot 0,66).
- Mortaliteit om eender welke reden was een ander secundair eindpunt in deze meta-analyse. Er was een significante vermindering van dit eindpunt met de gliflozinen (RR=0,84; 95%-BI van 0,75 tot 0,94).

Vervangen van insuline door GLP-1-analogen als eerste keuze voor injecteerbare medicatie?

Sommige argumenten die in het ADA/EASD-consensusrapport worden aangevoerd in verband met het vervangen van insuline door GLP-1-analogen als eerste keuze voor injecteerbare medicatie, zijn sterk. Een gunstig profiel in termen van risico van hypoglykemie en van gewichtstoename, voor een vergelijkbare glykemiecontrole, zijn voordelen. De argumenten met betrekking tot de therapietrouw zijn gemengd. Veiligheidsgegevens moeten een aandachtspunt blijven. Er moet ook rekening worden gehouden met de gevolgen van deze maatregel op de behandelingskosten.

Het eerste argument dat in het ADA/EASD-consensusrapport wordt aangevoerd, betreft de glykemiecontrole, die vergelijkbaar is met deze van de insulines.

Het tweede argument betreft het risico van hypoglykemie en van gewichtstoename, de voornaamste nadelen van een insuliner therapie. Ter vergelijking, de GLP-1-analogen geven geen hypoglykemie en leiden tot gewichtsverlies.

Het derde argument betreft de therapietrouw. Overschakelen naar injectietherapie is altijd een moeilijke stap bij diabetespatiënten. De wekelijkse toedieningsvormen van bepaalde GLP-1-analogen kunnen een voordeel bieden. De klinische tolerantie van de GLP-1-analogen is echter geringer dan deze van insulines, vooral bij het begin van de behandeling.

Het BCFI is van mening dat ook moet rekening worden gehouden met de kostprijs van de GLP-1-analogen, die duidelijk hoger is dan deze van de insulines (vooral van de humane insulines).

Specifieke bronnen

- 1 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018 ; 61:2461-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- 2 FDA MedWatch - SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area
- 3 B. Zinman, C. Wanner, J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 (doi: 10.1056/NEJMoa1504720)
- 4 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov
- 5 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 ; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.
- 6 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.

DOI: 10.1056/NEJMoa1509225

7 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)

8 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

9 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; 377:1228-1239
DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

10 Hernandez AF, Green JB, Anmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–29.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X).

11 Mafham M, Preiss D. HARMONY or discord in cardiovascular outcome trials of GLP-1 receptor agonists? *Lancet* 2018;392(10157):1489-90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32348-1. Epub 2018 Oct 2.

12 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. *Circulation* 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.

13 Wang C, Zhou Y, Kong Z, et al. The renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus placebo in patients with type 2 diabetes with or without prevalent kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1018–26. Doi: 10.1111/dom.13620

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.