

# Cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine

## De risico's vergeleken met placebo

mw drs M.A.E. Nieuwhof, dr H.J.E.M. Janssens

Nr 7-8 | 2018 (52) | Pagina 57-59 | Nieuw

---

Canagliflozine, een SGLT-2-remmer, is één van de vele nieuwe geneesmiddelen bij de behandeling van diabetes type 2. Recent onderzoek naar de cardiovasculaire risico's van canagliflozine ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan de bestaande behandeling, laat zien dat canagliflozine niet onveiliger is dan placebo. Er is binnen deze groep met patiënten met een hoog cardiovasculair risico echter ook geen bewijs gevonden voor een klinisch relevante beschermende werking van canagliflozine. Om bij één patiënt een cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen, moeten meer dan 200 patiënten met canagliflozine worden behandeld. Met de in dit onderzoek gevonden aanwijzing voor extra risico's op amputaties, fracturen en urogenitale infecties is dit dure middel niet aan te bevelen.

---

## Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De toevoeging van canagliflozine aan een bestaande behandeling bij patiënten met diabetes type 2 met een hoog cardiovasculair risico, is even veilig als placebo, maar geeft mogelijk slechts minimaal meer cardiovasculaire bescherming dan placebo.**
  - **Om één patiënt te behoeden voor óf overlijden aan een hartvaatziekte óf een niet-fataal hartinfarct óf een niet-fatale beroerte moeten meer dan 200 diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico met canagliflozine worden behandeld.**
  - **In dit onderzoek hebben met canagliflozine behandelde diabetespatiënten een groter risico op een been-, middenvoetsbeen- of teenamputatie, op een fractuur en op urogenitale infecties in vergelijking met placebo.**
  - **Canagliflozine is vanwege de hoge prijs, het beperkte klinisch relevante cardiovasculaire nut en de potentiële bijwerkingen een vooralsnog niet aan te bevelen behandeloptie voor patiënten met diabetes type 2.**
- 

## Inleiding

De cardiovasculaire veiligheid van geneesmiddelen bij diabetes mellitus type 2 staat volop in de belangstelling. Eén van de aanleidingen hiervoor is de publicatie van de richtlijn 'Guidance for Industry' door de Food and Drug Administration (FDA) in december 2008 over dit onderwerp. In deze richtlijn staan aanbevelingen over de manier waarop fabrikanten in registratie- en postmarketingonderzoek kunnen laten zien dat een nieuw diabetesgeneesmiddel niet is geassocieerd met een toename van cardiovasculaire risico's.<sup>1</sup> In dit artikel worden de resultaten besproken van een in augustus 2017 in het New England Journal of Medicine gepubliceerde gezamenlijke analyse van twee van dergelijke veiligheidsonderzoeken naar canagliflozine.<sup>2</sup>

Canagliflozine is een SGLT-2-remmer. Het remt reversibel en selectief de natriumglucose-cotransporter-2 in de nier. Dit eiwit reabsorbeert glucose uit de urine naar het bloed en door remming daarvan wordt meer glucose via de urine uitgescheiden.<sup>3</sup> Canagliflozine is geregistreerd voor volwassenen met diabetes mellitus type 2, als monotherapie of in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen.<sup>4</sup>

---

## Onderzoek

In de gezamenlijke analyse van twee gerandomiseerde en grotendeels vergelijkbare onderzoeken zijn de cardiovasculaire risico's onderzocht van canagliflozine toegevoegd aan de bestaande behandeling bij cardiovasculair belaste volwassenen met diabetes type 2, beide ten opzichte van placebo.<sup>2</sup> De dosering van canagliflozine was 100 of 300 mg oraal per dag in de eerste studie, en 100 mg per dag zo nodig opgehoogd tot 300 mg per dag in de tweede studie. De primaire uitkomstmaat voor de gezamenlijke analyse was een samengestelde en bestond uit de eindpunten mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, een niet-fataal hartinfarct of een niet-fatale beroerte. Daarbij werd onderzocht of canagliflozine (onafhankelijk van de gebruikte dosering) niet onveilig was dan placebo. In het eerste onderzoek waren de cardiovasculaire risico's een primaire uitkomstmaat, in het tweede onderzoek waren de cardiovasculaire risico's een extra uitkomstmaat<sup>15</sup> (naast de primaire uitkomstmaat progressie van albuminurie, hier niet verder besproken).

**Onderzoeksnaam:** CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)/CANVAS-R (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal)

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind 'event-driven' non-inferioriteitsonderzoek, uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Janssen R&D

**Belangenverstrengeling:** 10 van de 10 auteurs

**Powerberekening:** de non-inferioriteitsmarge voor de hazard ratio werd vastgesteld op 1,3, gebaseerd op de aanbevelingen van de FDA. Deze keuze wordt in de richtlijn van de FDA niet onderbouwd. Wanneer non-inferioriteit werd bewezen, werd ook gekeken naar superioriteit. Bij 688 cardiovasculaire gebeurtenissen was de power van het onderzoek ten minste 90%. Superioriteit kon worden vastgesteld als de bovenmarge van het 95%BI niet hoger was dan 1,0

**Insluitingscriteria:** volwassenen met diabetes type 2 gedefinieerd als een HbA<sub>1c</sub>-waarde van 7,0 tot 10,5% (53 - 91 mmol/mol), met handhaving van de bestaande behandeling met andere bloedglucoseverlagende middelen. Ingesloten werden patiënten  $\geq$ 30 jaar met een atherosclerotische vasculaire aandoening in de geschiedenis of patiënten  $\geq$ 50 jaar met twee of meer risicofactoren voor een cardiovasculaire aandoening

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat'

**Onderzoeksduur:** de mediane follow-up was 126,1 weken, de gemiddelde follow-up was 188,2 weken

**Randomisatie:** via een web-based interactief responsstelsysteem

**Aantal patiënten:** totaal 10.142 (4.330 in CANVAS en 5.812 in CANVAS-R), 5.795 in de canagliflozinegroep en 4.347 in de placebogroep. De uitval was 224 in de canagliflozinegroep en 184 in de placebogroep. 1.693 patiënten stopten voortijdig de medicatie in de canagliflozinegroep, 1.297 in de placebogroep, resp. 559 (9,7%) en 301 (6,9%) patiënten door bijwerkingen

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 63,3 jaar, 35,8% vrouwen. 65% had een atherosclerotische vasculaire aandoening, 35% had twee of meer risicofactoren voor een cardiovasculaire aandoening

**Trial registratienummer:** NCT01032629/NCT01989754

De samengestelde uitkomstmaat mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal hartinfarct of niet-fatale beroerte kwam statistisch significant minder vaak voor in de canagliflozinegroep dan in de placebogroep met een risico (hazard ratio) van 0,86 (95% BI=0,75-0,97) (tabel 1). Canagliflozine was hiermee cardiovasculair gezien even veilig als placebo (niet-inferieur). Met het minder grote cardiovasculaire risico bij het gebruik canagliflozine kon op statistische gronden ook superioriteit worden aangetoond. Voor elk van de drie afzonderlijke uitkomstmaten was er echter geen superioriteit ten opzichte van placebo (tabel 1) en werd gelijkwaardigheid niet getoetst.

Bij analyse van de bijwerkingen (een secundaire uitkomstmaat) bleken er in de canagliflozinegroep twee keer zo veel amputaties van teen, voet of been voor te komen dan in de placebogroep met een hazard ratio van 1,97 (1,41 tot 2,75) en met een incidentie van respectievelijk 6,3 en 3,4 per 1.000 patiëntjaren. Ook fracturen kwamen vaker voor dan bij placebobehandeling (hazard ratio 1,26 [1,04-1,52]) met een incidentie van respectievelijk 15,4 en 11,9 per 1.000 patiëntjaren. Deze bijwerking wordt ook gezien bij andere SGLT-remmers (groepseffect).<sup>6</sup> Daarnaast kwamen ook urogenitale infecties vaker voor. Bij mannen was de incidentie hiervan bij canagliflozine 34,9 per 1.000 patiëntjaren (placebo 10,8/1.000 pat.jr.) en bij vrouwen 68,8 (placebo 17,5/1.000 pat.jr.)<sup>2</sup>

**Tabel 1. Resultaten cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct of beroerte.<sup>2</sup>**

	Canagliflozine (n = 5.795) (aantal/1.000 pat.jr.)	Placebo (n = 4.347) (aantal/1.000 pat.jr.)	HR canagliflozine t.o.v. placebo
Primaire samengestelde uitkomstmaat*	26,9	31,5	0,86 (0,75-0,97)
Cardiovasculaire mortaliteit	11,6	12,8	0,87 (0,72-10,6) NS

	Canagliflozine (n = 5.795) (aantal/1.000 pat.jr.)	Placebo (n = 4.347) (aantal/1.000 pat.jr.)	HR canagliflozine t.o.v. placebo
Niet-fataal hartinfarct	9,7	11,6	0,85 (0,69-10,5) NS
Niet-fatale beroerte	7,1	8,4	0,9 (0,71-1,15) NS

\*De primaire samengestelde uitkomstmaat bestond uit cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct of niet-fatale beroerte. HR: hazard ratio, NS: niet significant.

## Beschouwing

Er kwam nogal wat commentaar op dit onderzoek.<sup>8</sup> Zo wordt getwijfeld aan de klinische relevantie van het gepresenteerde verminderde risico op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat. Als de gevonden hazard ratio wordt beschouwd als een relatief risico, kan berekend worden dat 217 diabetes type 2-patiënten met canagliflozine behandeld moeten worden om bij één patiënt te voorkomen dat deze óf komt te overlijden aan een hartvaatziekte, óf een niet-fataal hartinfarct krijgt, óf getroffen wordt door een beroerte. Daarbij moet ook worden aangetekend dat de bewijskracht van een samengestelde uitkomstmaat betrekkelijk is, en dat daaruit geen conclusies kunnen worden getrokken over de afzonderlijke uitkomstmaten ([Gebu 2014;48\(7\):71-78](#)).

De uiteindelijke uitvoering van het hele onderzoek (CANVAS en CANVAS-R) verschilde van het initiële onderzoeksprotocol (alleen CANVAS).<sup>8</sup> Het CANVAS-onderzoek is opgezet als fase-III registratieonderzoek, waarbij ten tijde van de registratie slechts de voorlopige resultaten van de cardiovasculaire veiligheid beschikbaar zouden zijn geweest. Na registratie zou, volgens de oorspronkelijke opzet, het onderzoek zonder verbreking van de blinding worden vervolgd, omdat er nog onvoldoende patiënten waren ingesloten om met genoeg bewijskracht conclusies te kunnen trekken. Naar aanleiding van een onverwacht effect op het LDL-cholesterol met mogelijk consequenties voor de cardiovasculaire veiligheid bij de lopende FDA-registratieprocedure van het middel, werd de blinding echter deels opgeheven en werd besloten het oorspronkelijke CANVAS-onderzoek te staken. De gevonden statistische bewijskracht van het gestaakte onderzoek schoot tekort voor een definitief oordeel ten aanzien van de cardiovasculaire veiligheid (primaire uitkomstmaat) en om deze statistische kracht alsnog op te kunnen voeren werd in overleg met de FDA een nieuw post-marketingonderzoek begonnen (CANVAS-R). De interventie werd hierbij aangepast (de eerder genoemde afwijkingen in de dosering), en de progressie van albuminurie werd de primaire, en cardiovasculaire veiligheid een toegevoegde uitkomstmaat.

Al met al vergden de opmerkelijke verschillen tussen de oorspronkelijke en de uiteindelijk gehanteerde onderzoeksopzet vele aangepaste analyses. De onderzoekers zelf erkennen dat daarmee de kans op vals-positieve bevindingen toeneemt, zeker bij een relatief gering aantal (cardiovasculaire) incidenten.<sup>2</sup>

Samengevat blijkt dat canagliflozine toegevoegd aan een bestaande diabetesbehandeling wat betreft cardiovasculaire risico's even veilig is als een placebobehandeling. Deze cardiovasculaire veiligheid of bescherming is slechts minimaal meer dan placebo, en daarmee nog niet overtuigend. Meer dan 200 diabetespatiënten moeten met canagliflozine worden behandeld om eventueel één patiënt te behoeden voor of overlijden aan een hartvaatziekte of een niet-fataal hartinfarct of een niet-fatale beroerte. De besproken onderzoeken zijn opgezet als veiligheidsstudies en de resultaten laten zich daarom niet zonder meer vertalen naar conclusies over de werkzaamheid van canagliflozine op cardiovasculaire eindpunten. Aanvankelijk waren deze studies daarvoor niet opgezet. Pas in tweede instantie zou voortgaande patiëntverwerving aangewend worden om cardiovasculaire werkzaamheid aan te kunnen tonen, door gebruik te maken van de datasets van beide onderzoeken.<sup>8</sup> In de tweede studie (CANVAS-R) was cardiovasculaire werkzaamheid wel een primair onderzoeksdoel (aanvullend aan renale uitkomstmaten), maar conform een andere samengestelde uitkomstmaat dan hierboven genoemd, namelijk 'ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire dood'.<sup>5</sup> Het uiteindelijk gevonden verschil ten opzichte van placebo doet daarmee vermoeden dat de werkzaamheid van canagliflozine op cardiovasculaire eindpunten beperkt zal zijn geweest. De gevonden werkzaamheid geldt in elk geval niet automatisch voor alle diabetespatiënten, omdat in de eerste lijn minder dan 40% van hen een cardiovasculaire ziekte heeft (het insluitcriterium voor het onderzoek).<sup>10</sup> Maar ook de gevonden resultaten uit het veiligheidsonderzoek (non-inferioriteitsopzet) dienen kritisch bekeken te worden vanwege het niet gebruiken van een per-protocol-

analyse, het ook hier hanteren van een (wisselende) samengestelde uitkomstmaat, een erg ruime equivalentiemarge (1,3) en een onderzoeksduur (mediaan ca. 2,5 jaar) te beperkt voor incidenten op langere termijn. Samengevat, is dit erg dure middel (tabel 2) met ook aanwijzingen voor extra risico's op amputaties, fracturen en urogenitale infecties niet aan te bevelen.

**Tabel 2. Gebruikscijfers en prijzen van canagliflozine, metformine en het meest gebruikte sulfonyleureumderivaat (gliclazide).**

Geneesmiddel	merknaam®	DDD (mg)	aantal gebruikers 2016*	vergoedingsprijs/30 dagen (€)**
canagliflozine	Invokana	200	223	88,00
gliclazide	Diamicron, merkloos	60	172.780	2,30-4,99
metformine	Merkloos	2000	641.490	1,56-2,70

\* GIP-databank. Raming Zvw-populatie 2016. Via: [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl).

\*\* Vergoedingsprijs G-Standaard juli 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

## Literatuurreferenties

1. FDA Guidance for Industry - Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. Via: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644-657. Commentaar in: N Engl J Med 2017; 377: 2098.
3. Informatarium medicamentorum 2018. KNMP Den Haag. Via: [kennisbank.knmp.nl](http://kennisbank.knmp.nl).
4. Productinformatie canagliflozine (Invokana®). Via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
5. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebocontrolled trial. Diabetes Obes Metab 2017; 19: 387-93.
6. EMA PRAC. SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines) EMA/PRAC/637349/2016. Via: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002672/WC500230719.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002672/WC500230719.pdf).
7. Fernández-Balsells MM, Sojo-Vega L, Ricart-Engel W. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 2098.
8. Baglioni P. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2. Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 2097-8.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Desai M, 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; 19: 926-935.
10. Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, Van den Brink-Muinen A, Dankers M, Van den Donk M, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening). Juni 2018. Via: [www.nhg.org/standaarden](http://www.nhg.org/standaarden).

Copyright © 2018 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>