

# Forschung und Entwicklung

## Diabetes mellitus Typ 2

### Semaglutid in neuer Verpackung

Dr. Claus Gassner, Villingen-Schwenningen

**GLP-1-Rezeptoragonisten (Glucagon-like-Peptide-1) gelten als wirksame Substanzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Aufgrund ihrer Peptidstruktur können diese bislang aber nur als subkutane Injektion appliziert werden. In den vorliegenden Pioneer-Studien erwies sich eine neuartige orale Formulierung von Semaglutid wirksamer als Placebo und war im Vergleich zu subkutan appliziertem Liraglutid nicht unterlegen. Das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bewegte sich unter oral gegebenem Semaglutid auf Placeboniveau.**

Die optimale Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetikern ist nach wie vor eine große Herausforderung. Um Langzeitschäden zu verhindern, ist eine dauerhafte

Senkung des Blutzuckerspiegels das oberste Therapieprinzip. Während zu Beginn der Erkrankung durch eine Umstellung der Lebensweise häufig noch befriedigende Ergeb-

nisse erzielt werden können, bleibt in fortgeschrittenen Stadien und bei schwereren Krankheitsverläufen nur die Pharmakotherapie. Diese sollte wirksam, einfach in der Anwendung und nebenwirkungsarm sein. GLP-1-Rezeptoragonisten wie Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid haben einen festen Stellenwert in der Diabetes-Therapie. Die Substanzen besitzen ein gutes Sicherheitsprofil bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien und bewirken zusätzlich eine Gewichtsreduktion. Nachteilig ist die geringe orale Bioverfügbarkeit, sodass die Applikation nur subkutan erfolgen kann.

### Semaglutid: Orale Bioverfügbarkeit durch neuartige Formulierung

Semaglutid ist schon seit einiger Zeit zur Subkutangabe zugelassen. Als orale Formulierung in Kombination mit dem Resorptionsbeschleuniger N-(8-[2-hydroxybenzoyl]amino)caprylat konnte jedoch erreicht werden, dass genügend Semaglutid aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, um eine adäquate Blutzuckersenkung zu erreichen.

### Studiendesign und -durchführung

Von 950 gescreenten Patienten wurden 711 in die PIONEER-4-Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1 in drei Arme aufgeteilt:

- Semaglutid oral (Titration bis 14 mg 1-mal täglich)
- Liraglutid subkutan (1,8 mg 1-mal täglich)
- Placebo

Die Verblindung erfolgte nach dem Double-Dummy-Verfahren. In jeder Behandlungsgruppe kommen zwei

**Tab. 1.** Studiendesign [nach Pratley 2019 et al.]

Erkrankung	Typ-2-Diabetes
Studienziel	Orales Semaglutid im Vergleich mit subkutanem Liraglutid und Placebo bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit
Studienname	PIONEER-4
Studientyp	Phase-IIIa-Studie
Studienzeitraum	August 2016 bis Februar 2017
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, double-dummy, Placebo-kontrolliert, dreiarmlig
Einschlusskriterien (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Erwachsene ≥ 18 Jahre</li> <li>■ Typ-2-Diabetes</li> <li>■ HbA<sub>1c</sub> 7,0–9,5 %</li> <li>■ Stabile Einstellung auf Metformin ± SGLT-2-Inhibitor</li> </ul>
Ausschlusskriterien (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Therapie mit anderen Antidiabetika als Metformin, SGLT-2-Inhibitor, Kurzzeitinsulin (≤ 14 Tage)</li> <li>■ Eingeschränkte Nierenfunktion (GFR &lt; 60 ml/min)</li> <li>■ Behandlungsbedürftige Retinopathie, Makulopathie</li> <li>■ Akute oder chronische Pankreatitis in der Vorgeschichte</li> </ul>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Semaglutid (oral, n = 285)</li> <li>■ Liraglutid (subkutan, n = 284)</li> <li>■ Placebo (n = 142)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Veränderungen des HbA <sub>1c</sub> -Werts im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 26
Finanzierung	Novo Nordisk
Studienregisternummer	NCT 02863419 (ClinicalTrials.gov), EudraCT2015–005210–30

**Tab. 2.** Studienergebnisse: Treatment policy estimand [nach Pratley et al. 2019]

	Woche	Semaglutid oral 14 mg 1-mal/Tag	Liraglutid 1,8 mg 1-mal/Tag	Placebo
Durchschnittliche Veränderung des HbA <sub>1c</sub> im Vergleich zum Ausgangswert	26	-1,2%	-1,1%	-0,2%
		p = 0,0645		
	52	-1,2%	-0,9%	-0,2%
		p = 0,0002*		
Gewichtsverlust	26	4,4 kg	3,1 kg	0,5 kg
		p = 0,0003*		
	52	4,3 kg	3,0 kg	1,0 kg
		p = 0,0019*		
Anteil an Patienten mit einem HbA <sub>1c</sub> < 7%	26	67,6%	61,8%	14,2%
		p = 0,1530		
	52	60,7%	55,0%	15,0%
		p = 0,1193		

Treatment policy estimand: Der Behandlungseffekt wird bei allen randomisierten Patienten ausgewertet, unabhängig davon, ob die Studienmedikation abgebrochen wurde oder Notfallmedikation eingenommen wurde. Spiegelt den Intention-to-treat-Ansatz wider.  
\*signifikante Unterschiede (p-Werte beziehen sich auf die Überlegenheit von Semaglutid vs. Liraglutid)

**Tab. 3.** Studienergebnisse: Trial product estimand [nach Pratley et al. 2019]

	Woche	Semaglutid oral 14 mg 1-mal/Tag	Liraglutid 1,8 mg 1-mal/Tag	Placebo
Durchschnittliche Veränderung des HbA <sub>1c</sub> im Vergleich zum Ausgangswert	26	-1,3%	-1,1%	-0,1%
		p = 0,0056*		
	52	-1,2%	-0,9%	+0,2%
		p = 0,0012*		
Gewichtsverlust	26	4,7 kg	3,2 kg	0,7 kg
		p < 0,0001*		
	52	5,0 kg	3,1 kg	1,2 kg
		p < 0,0001*		
Anteil an Patienten mit einem HbA <sub>1c</sub> < 7%	26	72,3%	65,3%	16,1%
		p = 0,0627		
	52	68,6%	62,6%	18,3%
		p = 0,1084		

Trial product estimand: Der Behandlungseffekt wird bei allen randomisierten Patienten ausgewertet, die weder die Studienmedikation abgebrochen noch die Notfallmedikation erhalten haben.  
\*signifikante Unterschiede (p-Werte beziehen sich auf die Überlegenheit von Semaglutid vs. Liraglutid)

Arzneiformen zur Anwendung: eine Tablette per os und eine subkutane Injektion. Nur handelt es sich einmal bei der Tablette um die aktive Substanz, das andere Mal bei der subkutanen Injektion. Damit wird gewährleistet, dass keine Verzerrung dadurch zustande kommt, dass der

Patient anhand der Arzneiform erkennen kann, in welchem Studienarm er sich befindet. Die Teilnehmenden der Placebo-Gruppe erhielten nur wirkstofffreie Arzneiformen. Die drei Gruppen waren bezüglich der demographischen Basischarakteristika ähnlich.

## Weitere PIONEER-Studien

### PIONEER-1 (n = 703)

Patienten, die durch Lebensstiländerungen und Diät nicht ausreichend versorgt sind.

Im Vergleich zu Placebo verbesserte sich unter oralem Semaglutid (1-mal/Tag) der HbA<sub>1c</sub> (3 mg, 7 mg, 14 mg) und das Körpergewicht (14 mg).

Das Sicherheitsprofil entsprach dem Klassenprofil der GLP-1-Agonisten.

Diabetes Care 2019;42:1724–32

### PIONEER-5 (n = 721)

Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion.

Im Vergleich zu Placebo war orales Semaglutid (1-mal/Tag 14 mg) bei diesen Patienten wirksamer.

Das Sicherheitsprofil entsprach dem Klassenprofil der GLP-1-Agonisten.

Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:515–27.

### PIONEER-7 (n = 504)

Vergleich einer flexiblen Dosisanpassung unter Semaglutid mit Sitagliptin 100 mg.

Bessere glykämische Kontrolle und höherer Gewichtsverlust unter Semaglutid.

Das Sicherheitsprofil entsprach dem Klassenprofil der GLP-1-Agonisten.

Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:528–39.

Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei 56 Jahren (Standardabweichung [SD] 10 Jahre), der Basis-HbA<sub>1c</sub>-Wert betrug im Schnitt 8,0% (SD 0,7), und der mittlere Body-Mass-Index wird mit 33 kg/m<sup>2</sup> (SD 6,3) angegeben.

**Estimands**

Für die Auswertung wurden sogenannte „Estimands“ herangezogen. Dabei handelt es sich um statistische Verfahren, in denen der Umgang mit unvorhergesehenen Ereignissen im Studienverlauf (z. B. vorzeitige Beendigung aufgrund von fehlender Wirkung oder die Verwendung einer Notfallmedikation) und der Analyse der erhaltenen Daten definiert ist. Dies bietet Vorteile im Vergleich zu gängigen Verfahren wie Intention-to-treat-(ITT-) oder Per-Protocol-(PP-) Analysen, die weniger Auswertungsmöglichkeiten bieten. Dennoch müssen auch die verwendeten Estimands vorab im Studienprotokoll festgelegt sein. Abhängig davon, welcher Estimand verwendet wird, können teilweise Unterschiede der statistischen Signifikanz beobachtet werden. Die Eckdaten der Studie sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

**Studienergebnisse**

Bezüglich des primären Endpunkts (Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts zum Ausgangswert) war orales Semaglutid dem subkutanen Liraglutid nicht unterlegen und beide Therapien wirkte besser als Placebo. Beide Substanzen senkten den HbA<sub>1c</sub> um etwa 1 Prozentpunkte, während unter Placebo nur eine Senkung um 0,2 Prozentpunkte beobachtet werden konnte. Statistisch signifikant überlegen war orales Semaglutid dann, wenn nach dem „Trial product estimand“ ausgewertet wurde.

Unabhängig von der Art der statistischen Auswertung führte orales Semaglutid zu einer stärkeren Gewichtsreduktion im Vergleich zu Liraglutid. In Woche 52 waren es

4,3 kg unter Semaglutid im Vergleich zu 3,0 kg unter Liraglutid (Treatment policy estimand). Unter Placebo nahmen die Patienten 1 kg ab.

Die Studienergebnisse, die nach dem „Treatment policy estimand“ und „Trial product estimand“ erhalten wurden, sind in den **Tabellen 2 und 3** zusammengefasst. Nebenwirkungen berichteten 80 % der Patienten mit oralem Semaglutid, 74 % in der Liraglutid-Gruppe und 67 % in der Placebo-Gruppe. Der höhere Nebenwirkungsanteil in der Semaglutid-Gruppe beruht auf vermehrten gastrointestinalen Beschwerden, die aber generell als leicht eingestuft wurden.

**Kardiovaskuläres Outcome: Ergebnisse der PIONEER-6-Studie**

Mit einer weiteren Studie [2] aus der „Pioneer-Familie“ untersuchten Forscher das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von oralem Semaglutid. In die randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie waren 3183 Patienten  $\geq 50$  bzw.  $\geq 60$  Jahre mit hohem kardiovaskulärem Risiko und/oder chronischer Nierenerkrankung eingeschlossen und im Schnitt über 15,9 Monate beobachtet worden. Als primärer Endpunkt galt das Auftreten eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (Tod mit kardiovaskulärer Ursache, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall). Die Prüfung war als Nichtunterlegenheits-Studie konzipiert.

Die Patienten erhielten nach einer schrittweisen Dosisescalation einmal täglich 14 mg orales Semaglutid oder Placebo.

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse traten bei 61 von 1591 Patienten in der Semaglutid-Gruppe (3,8 %) und bei 76 von 1592 Patienten in der Placebo-Gruppe (4,8 %) auf (Hazard-Ratio 0,79 %; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,57–1,11;  $p < 0,001$ ). Die Nichtunterlegenheit von oralem Semaglutid in Bezug auf das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil ist damit gezeigt.

Am häufigsten führten gastrointestinale Nebenwirkungen zum Therapieabbruch. Diese wurden unter oralem Semaglutid eher beobachtet als unter Placebo.

**Fazit der Studienautoren**

Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von oralem Semaglutid ähneln denen von subkutan verabreichtem Liraglutid. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird durch die Einnahme von oralem Semaglutid nicht über Placebo-Niveau erhöht. Mit der neuen oralen Formulierung von Semaglutid könnten Patienten mit Typ-2-Diabetes zukünftig früher vom Einsatz eines GLP-1-Rezeptoragonisten profitieren, da die orale Therapie aufgrund der einfacheren Handhabung einer subkutanen Injektion vorzuziehen ist.

**Quelle**

Pratley R, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39–50.

**Literatur**

1. Husain M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1901118. [Epub ahead of print].