

Folia Pharmacotherapeutica juni 2021

Semaglutide oraal: eerste orale GLP-1-analoog (bijgewerkt op 14/12/2021)

Update 14/12/2021: Rybelsus® is sinds 1 december 2021 beschikbaar en terugbetaald in België

Semaglutide oraal (Rybelsus®) is de eerste GLP-1-analoog die via orale weg wordt toegediend. Het wordt voorgesteld voor de behandeling van type 2-diabetes, als aanvulling op levensstijlaanpassingen, wanneer metformine in monotherapie ontoereikend is.

- Semaglutide oraal in een dosering van 7 mg per dag en van 14 mg per dag is superieur ten opzichte van placebo **voor de glykemiecontrole** bij type 2-diabetespatiënten, ongeacht de duur van de diabetes, de aanwezigheid van complicaties en de combinatie of niet met andere diabetesbehandelingen. De glykemiecontrole met semaglutide oraal is vergelijkbaar met de glykemiecontrole met injecteerbaar semaglutide of met injecteerbaar liraglutide, een andere GLP-1-analoog. Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn op vlak van glykemiecontrole tussen semaglutide oraal en andere hypoglykemiërende geneesmiddelen (behalve misschien een licht superieur effect van semaglutide oraal ten opzichte van sitagliptine, een DPP-4-inhibitor).
- Semaglutide oraal geeft significante winst op het **gewicht**, zowel ten opzichte van placebo als vergeleken met sitagliptine en zelfs liraglutide.
- De **cardiovasculaire veiligheid** van semaglutide oraal is aangetoond, maar men ziet geen vermindering van de cardiovasculaire events ten opzichte van placebo, in tegenstelling tot sommige andere injecteerbare GLP-1-analogen.
- De **ongewenste effecten** van semaglutide oraal zijn vergelijkbaar met deze van de andere (injecteerbare) GLP-1-analogen en grotendeels van gastro-intestinale aard. Het bij injecteerbaar semaglutide opgemerkte risico van diabetische retinopathie, lijkt zich ook te bevestigen voor semaglutide oraal. Door de aanwezigheid van natriumsalcaprozaat (de hulpstof die de orale toediening mogelijk maakt) is een nauwgezette naleving van de wijze van inname van de orale vorm vereist om een vermindering van de hypoglykemiërende werkzaamheid en/of bijkomende risico's te vermijden. De patiënt moet het geneesmiddel op een lege maag innemen, met een beperkte hoeveelheid water (120 ml), en minstens 30 minuten wachten alvorens iets te eten, te drinken of andere geneesmiddelen in te nemen.

Het BCFI is van mening dat de informatie aan de patiënt en de strikte naleving van de wijze van inname essentieel zijn om een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid van semaglutide oraal te garanderen ten opzichte van de injecteerbare GLP-1-analogen en aldus het voordeel van de orale weg te behouden.

Semaglutide oraal (Rybelsus®) is recent beschikbaar gekomen op de Belgische markt (maar momenteel uitsluitend verkrijgbaar via parallelle distributie en voor ziekenhuisgebruik) (**update 14/12/2021:** Rybelsus® is sinds 1 december 2021 beschikbaar en terugbetaald in België). Het is het eerste geneesmiddel uit de klasse van de GLP-1-analogen dat oraal wordt toegediend. Volgens de SKP is semaglutide oraal geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes, als monotherapie, wanneer metformine ongeschikt wordt geacht, of in combinatie met andere hypoglykemiërende geneesmiddelen. Het is beschikbaar in de vorm van tabletten van 3, 7 en 14 mg. De aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt 3 mg eenmaal daags gedurende 30 dagen, gevolgd door 7 mg eenmaal daags gedurende 30 dagen. Indien nodig kan de dosering verhoogd worden naar maximum 14 mg eenmaal daags.¹



- De GLP-1-analogen waren tot dusver uitsluitend beschikbaar voor subcutane injectie, met een toedieningsfrequentie variërend van 1 tot 2 injecties dagelijks tot 1 injectie wekelijks, naargelang de molecule.
- Ten opzichte van placebo geven zij winst op de glykemiecontrole en op het gewicht, zonder risico van hypoglykemie, maar met een verhoogd risico van gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Sommige GLP-1-analogen (dulaglutide, liraglutide en, minder uitgesproken, injecteerbaar semaglutide) hebben, ten opzichte van placebo, een gunstig effect getoond op een gecombineerd eindpunt van al dan niet fatale cardiovasculaire events in een populatie van diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico (zie Folia van mei 2019 en december 2019). De oorzaak van deze verschillen tussen moleculen uit dezelfde klasse op deze klinische eindpunten zijn niet duidelijk. Het zou kunnen gaan om specifieke eigenschappen van de verschillende geneesmiddelen, van de geïncludeerde patiënten in de klinische studies die deze eindpunten onderzochten, of van het design van de verschillende studies².

Natriumsalcaprozaat, een nieuwe hulpstof

Semaglutide bestaat al in injecteerbare vorm (specialiteit Ozempic®), die 1x/week wordt toegediend. De toediening van semaglutide via orale weg wordt mogelijk gemaakt door de toevoeging van natriumsalcaprozaat (of SNAC voor *sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate*), dat de proteolytische afbraak van de molecule in de maag voorkomt en de passage doorheen het maagslijmvlies bevordert³. Semaglutide oraal is het eerste in de Europese Unie goedgekeurde geneesmiddel waarin deze hulpstof gebruikt wordt⁴. Bepaalde eigenschappen van natriumsalcaprozaat kunnen mogelijk het veilige gebruik ervan beperken⁵ (zie verder, *Veiligheid*). Elke tablet, ongeacht de dosering van semaglutide, bevat dezelfde dosis van de hulpstof. Wegens de mogelijke risico's te wijten aan de hulpstof wordt aanbevolen een dosis van 14 mg niet in te nemen als 2 tabletten van 7 mg⁵. De aanwezigheid van voedsel en/of een te grote hoeveelheid water in de maag vermindert de absorptie van semaglutide oraal. Daarom moet de patiënt semaglutide oraal op een lege maag innemen, met een beperkte hoeveelheid water (120 ml) en hierna minstens 30 minuten wachten alvorens iets te eten, te drinken of andere geneesmiddelen in te nemen³. Het niet naleven van deze strikte wijze van inname kan mogelijk invloed hebben op de werkzaamheid en de veiligheid van semaglutide oraal.⁵

Winst op de glykemiecontrole en op het gewicht, maar geen bewijs van winst op klinische eindpunten

Het PIONEER-programma

Semaglutide oraal werd onderzocht in een reeks klinische studies (PIONEER-programma), in verschillende klinische settings, maar grotendeels met een intermediair primair eindpunt: de glykemiecontrole³. Het effect op het gewicht wordt als secundair eindpunt beoordeeld. Slechts één studie, PIONEER 6⁶, onderzocht semaglutide oraal op klinische eindpunten, ten opzichte van placebo, bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico. Het gaat om een cardiovasculaire veiligheidsstudie. Er loopt nog een studie, die semaglutide oraal met placebo vergelijkt voor de preventie van een combinatie van majeure cardiovasculaire events (SOUL trial), maar de resultaten ervan worden niet vóór 2024 verwacht³. De studies die semaglutide oraal met placebo (PIONEER 1, 5 en 8 + cardiovasculaire veiligheidsstudie PIONEER 6)³, met sitagliptine (PIONEER 3)^{3,7} en met liraglutide (PIONEER 4)^{3,8} vergelijken, zijn dubbelblinde RCT's. De andere studies van het PIONEER-programma zijn "open-label" RCT's, wat een verhoogd risico op bias met zich meebrengt.



- De studieduur bedroeg meestal 26 weken, met uitzondering van de cardiovasculaire veiligheidsstudie (PIONEER 6), met een duur van 16 maanden, en de PIONEER 7-studie, met een duur van 1 jaar. In het PIONEER-programma werden in totaal iets minder dan 10 000 patiënten geïnccludeerd³.
- Semaglutide oraal, in verschillende sterktes (3, 7 en 14 mg), werd in dubbelblinde RCT's vergeleken met:
 - placebo, in monotherapie (PIONEER 1) of als "add-on" behandeling (PIONEER 5, 6 en 8) bij patiënten met lang bestaande diabetes (in PIONEER 8 gebruikten alle patiënten insuline, in PIONEER 5 hadden de patiënten matige chronische nierinsufficiëntie en in PIONEER 6³ hadden de patiënten een bestaande cardiovasculaire aandoening, chronische nierinsufficiëntie of cardiovasculaire risicofactoren).
 - de DPP-4-inhibitor sitagliptine (PIONEER 3) als "add-on" behandeling (1 of 2 orale antidiabetica (OAD's))⁷
 - de GLP-1-analoog liraglutide (PIONEER 4) als "add-on" behandeling (1 of 2 OAD's)⁸
- Semaglutide oraal werd eveneens vergeleken in "open-label" RCT's (de patiënt weet dus welk geneesmiddel hij neemt) met³:
 - de SGLT2-inhibitor empagliflozine (PIONEER 2) als "add-on" behandeling (1 of 2 OAD's)
 - de DPP-4-inhibitor sitagliptine (PIONEER 7) als « add-on » behandeling (flexibele doses van semaglutide oraal naargelang de glykemiecontrole en de tolerantie)
- Semaglutide oraal werd, uitsluitend in Japanse populaties, in "open-label" RCT's, ook vergeleken met 2 GLP-1-analogen liraglutide (PIONEER 9) en dulaglutide (PIONEER 10)³
- Semaglutide oraal werd, buiten het PIONEER-programma, vergeleken met injecteerbaar semaglutide in een "open-label" fase-2 studie ("dose-finding")⁹.

Werkzaamheid van semaglutide oraal

Glykemiecontrole

- Ten opzichte van placebo (PIONEER 1, 5, 6 en 8): semaglutide oraal in een dosering van 7 mg per dag en van 14 mg per dag is superieur ten opzichte van placebo en leidt tot een bijkomende reductie van HbA1c met ongeveer 1%³.
- Ten opzichte van de DPP-4-inhibitor sitagliptine (PIONEER 3 en 7):
 - In de dubbelblinde RCT PIONEER 3 bedraagt het verschil in HbA1c in het voordeel van semaglutide oraal (14 mg/d) 0,5%. Wanneer men op het vlak van glykemiecontrole een voordeel van een behandeling ten opzichte van een andere behandeling wenst aan te tonen, beschouwt men het verschil in HbA1c als klinisch relevant vanaf 0,5%⁷.
 - In de RCT PIONEER 7, een "open-label" studie, varieerde de dosis van semaglutide oraal (op het einde van de studie nam ongeveer 60% van de patiënten 14 mg/d en 30% 7 mg/d). De studie toont statistisch significante winst aan in het voordeel van semaglutide oraal (hoger percentage patiënten dat de streefwaarde van HbA1c < 7% bereikt)³. Door het open-label karakter van deze studie zijn de resultaten minder betrouwbaar.
- Ten opzichte van de GLP-1-analoog liraglutide (PIONEER 4): er is geen verschil tussen semaglutide oraal 14 mg per dag en de GLP-1-analoog liraglutide 1,8 mg/d subcutaan⁸.
- Ten opzichte van de SGLT2-inhibitor empagliflozine (PIONEER 2): de hypoglykemiërende werkzaamheid van semaglutide oraal is niet duidelijk superieur ten opzichte van deze van empagliflozine. Het verschil in HbA1c in het voordeel van semaglutide oraal 14 mg/d ten opzichte van empagliflozine 25 mg/d is kleiner dan 0,5% en het "open-label" karakter van deze studie rechtvaardigt enig voorbehoud bij de interpretatie ervan³.
- Ten opzichte van injecteerbaar semaglutide: dose-finding fase-2-studie ("open-label" RCT): er is geen verschil in glykemiecontrole tussen injecteerbaar semaglutide 1 mg/week en semaglutide oraal 20 en 40 mg/d. Er is geen vergelijking beschikbaar met semaglutide oraal 14 mg/d .



- Ten opzichte van placebo geeft semaglutide oraal statistisch significante en klinisch relevante winst op de glykemiecontrole, zowel in monotherapie bij patiënten met pas ontdekte diabetes (PIONEER 1) als in « add-on » behandeling bij patiënten met lang bestaande diabetes (+/- 15 jaar) en met complicaties (cardiovasculaire aandoeningen, chronische nierinsufficiëntie) of met hoog cardiovasculair risico (PIONEER 5, 6 en 8). Het voordeel is evenredig met de onderzochte dosis en het meest uitgesproken voor de dosis van 14 mg/d: reductie in HbA1c van ongeveer 1%. In de cardiovasculaire veiligheidsstudie (PIONEER 6) was de glykemiecontrole niet het primaire eindpunt.
- In de dubbelblinde RCT PIONEER 3 zag men na 26 weken enkel voor de doses van 7 en 14 mg/d een statistisch significant voordeel van semaglutide oraal ten opzichte van de DPP-4-inhibitor sitagliptine 100 mg/d (verschil in HbA1c van respectievelijk 0,2 en 0,5 %; een verschil van 0,2% wordt niet als klinisch relevant beschouwd). Ook in de « open-label » studie PIONEER 7 werd semaglutide oraal vergeleken met sitagliptine 100 mg/d. De dosis van semaglutide oraal varieerde afhankelijk van de glykemische respons van de patiënt en de klinische tolerantie. Op het einde van de studie (52 weken) nam ongeveer 60% van de patiënten 14 mg/d en 30% 7 mg/d. Het primaire eindpunt was niet het verschil in HbA1c, maar het percentage patiënten dat de streefwaarde van HbA1c < 7% bereikte na 52 weken. Semaglutide oraal was significant doeltreffender dan sitagliptine voor dit eindpunt (OR = 4,4; 95% BI: 2,89 tot 6,70; p < 0,0001).
- Ten opzichte van de GLP-1-analoog liraglutide 1,8 mg/d in subcutane injectie (PIONEER 4) was er geen significant verschil met semaglutide 14 mg/d (estimated treatment difference [ETD]: -0,1%; 95% BI -0,3 tot 0,0; p < 0,0001).
- Ten opzichte van empagliflozine 25 mg/d (« open-label » RCT PIONEER 2) is het verschil in HbA1c statistisch significant, in het voordeel van semaglutide oraal 14 mg/d (estimated treatment difference [ETD]: -0,4%; 95%BI: -0,6% tot -0,3%; p < 0,0001). Wanneer men op het vlak van glykemiecontrole een voordeel van een behandeling ten opzichte van een andere behandeling wenst aan te tonen, beschouwt men het verschil in HbA1c als klinisch relevant vanaf 0,5%.
- In de dose-finding fase 2-studie werd semaglutide oraal (doses van 2,5 - 5 - 10 - 20 en 40 mg/d) vergeleken met placebo en met injecteerbaar semaglutide 1 mg/week. Er was geen significant verschil tussen injecteerbaar semaglutide en de hoogste doses van semaglutide oraal (20 en 40 mg/d).
- We houden geen rekening met de resultaten van de studies PIONEER 9 en 10 die bij een uitsluitend Japanse populatie werden uitgevoerd.

Effect op het gewicht

Semaglutide oraal ging meestal gepaard met gewichtsverlies, zowel ten opzichte van placebo (daling van 2,5 tot 3,5 kg), als vergeleken met sitagliptine (daling van ongeveer 2 kg), en zelfs vergeleken met liraglutide, dat tot dezelfde geneesmiddelenklasse behoort (daling van ongeveer 1,2 kg). Er was geen verschil in gewicht in de studie die semaglutide oraal met empagliflozine vergeleek³.

Effect op klinische eindpunten?

In de PIONEER 6-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie) werd het optreden van een combinatie van majeure cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA) in de groep behandeld met semaglutide oraal (82% van de patiënten nam 14 mg/d semaglutide oraal op het einde van de studie) vergeleken ten opzichte van de placebogroep⁶. De patiënten in deze studie hadden een hoog cardiovasculair risico (85% had ofwel cardiovasculaire antecedenten ofwel chronische nierinsufficiëntie en de overige 15% was 60 jaar of ouder en had cardiovasculaire risicofactoren).

Er was geen significant verschil tussen de 2 groepen. De cardiovasculaire veiligheid van semaglutide oraal is hiermee aangetoond. De werkzaamheid van semaglutide oraal ten opzichte van placebo op de cardiovasculaire complicaties van diabetes wordt verder onderzocht in de nog lopende SOUL-studie.



- De studie vergeleek semaglutide oraal (streefdosis van 14 mg/d, met een dosisopbouwend programma om de gastro-intestinale ongewenste effecten te beperken) ten opzichte van placebo bij patiënten met type 2-diabetes die reeds met andere antidiabetica behandeld werden (« standard-of-care treatment » genoemd) en met hoog cardiovasculair risico (ofwel 50 jaar of ouder met cardiovasculaire antecedenten of chronische nierinsufficiëntie, ofwel 60 jaar of ouder met minstens één cardiovasculaire risicofactor).
- De studieduur bedroeg 16 maanden, wat relatief kort is vergeleken met de veiligheidsstudies met de andere GLP-1-analogen (in het bijzonder de REWIND-studie, die dulaglutide evalueerde met een follow-up van 5,4 jaar, en de LEADER-studie, die liraglutide evalueerde met een follow-up van 3,8 jaar). Zie Folia van mei 2019 en december 2019.
- Er werden ook minder patiënten geïncludeerd (ongeveer 3 000 patiënten, ten opzichte van 10 000 patiënten in REWIND en ongeveer 9 000 patiënten in LEADER). Zie Folia van mei 2019 en december 2019.
- Net als voor de andere veiligheidsstudies (behalve REWIND) ging het om een non-inferioriteitsstudie. Zie Folia van december 2019.
- Deze studie had tot doel een verhoogd risico van cardiovasculaire events met semaglutide oraal uit te sluiten, en had niet tot doel een gunstig effect op de complicaties van diabetes aan te tonen. Het primaire eindpunt was identiek aan dat in de andere veiligheidsstudies: combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA.
- Het resultaat toont de non-inferioriteit aan: het gebruik van semaglutide oraal houdt geen hoger risico in dan placebo. De superioriteit is daarentegen niet aangetoond (HR = 0,79, met 95% BI van 0,57 tot 1,11).
- Bij de afzonderlijke analyse van de onderdelen van het primaire eindpunt blijken de cardiovasculaire mortaliteit en de totale mortaliteit significant gedaald met semaglutide oraal (cardiovasculaire mortaliteit: HR = 0,49; 95% BI: 0,27 tot 0,92 en totale mortaliteit: HR = 0,51; 95% BI: 0,31 tot 0,84). Het gaat hier om secundaire eindpunten zodat men niet met zekerheid kan concluderen dat er een voordeel is.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten met semaglutide oraal zijn gastro-intestinaal (misselijkheid, braken, buikpijn, diarree en obstipatie), net zoals met de andere injecteerbare GLP-1-analogen. Zij zijn meestal mild tot matig, van voorbijgaande aard en treden vooral op tijdens de fase van dosisopbouw³.
- In de klinische studies van het PIONEER-programma werd de behandeling in de groepen behandeld met semaglutide oraal over het algemeen vaker stopgezet wegens ongewenste effecten³.
- Sommige risico's vastgesteld bij het gebruik van de injecteerbare GLP-1-analogen werden met semaglutide oraal aan specifieke monitoring onderworpen:
 - De incidentie van acute pancreatitis was over het algemeen laag, met vergelijkbare percentages tussen de groepen.
 - Het risico van diabetische retinopathie, vastgesteld in de SUSTAIN 6-studie⁴⁰ met injecteerbaar semaglutide, heeft tot een striktere selectie van de patiënten in het PIONEER-programma geleid³. Proliferatieve retinopathie of maculopathie waarvoor behandeling noodzakelijk was, waren exclusiecriteria. Ondanks deze voorzorgsmaatregel vermeldt het Europees beoordelingsrapport van het geneesmiddel (EPAR) dat het aandeel patiënten met events gelinkt aan diabetische retinopathie hoger was in de groepen die semaglutide oraal kregen dan in de comparator-groepen en dat diabetische retinopathie als een ongewenst effect van semaglutide oraal beschouwd moet worden⁴.
- De aanwezigheid van de hulpstof natriumsalcaprozaat houdt specifieke risico's in.
 - Het werkingsmechanisme ervan zou de absorptie van andere, gelijktijdig ingenomen

geneesmiddelen kunnen verstoren. Dit houdt een risico van geneesmiddeleninteracties in en daarom moet het geneesmiddel strikt afzonderlijk worden ingenomen (minstens 30 minuten vóór de inname van andere geneesmiddelen)⁵. Dit risico is des te hoger omdat de GLP-1-analogen al bekend staan om hun vertragend effect op de maaglediging. Patiënten met gastroparese lopen het grootste risico.

- Een risico van melkzuuracidose werd beschreven (met deze hulpstof) in vitro en bij dieren. Er werden enkele gevallen van melkzuuracidose beschreven (vooral in PIONEER 6) in klinische situaties die melkzuuracidose in de hand kunnen werken, zoals pneumonie, sepsis en acute nierinsufficiëntie⁴.
- De fabrikant beveelt aan om semaglutide oraal niet tijdens de borstvoeding te gebruiken aangezien natriumsalcaprozaat in de moedermelk terecht komt, met het risico van ernstige ongewenste effecten van deze absorptieverhoger bij de zuigeling¹¹.

Conclusie

Het BCFI is van mening dat de eigenschappen van semaglutide oraal vergelijkbaar lijken met die van injecteerbaar semaglutide en andere GLP-1-analogen, met name winst op vlak van glykemiecontrole en gewicht, zonder het risico op hypoglykemie te verergeren, maar ten koste van frequente gastro-intestinale ongewenste effecten. De winst van semaglutide oraal op de complicaties van diabetes is in dit stadium niet aangetoond. De redenen waarom slechts met bepaalde moleculen uit de klasse van de GLP-1-analogen winst op klinische eindpunten is aangetoond, zijn niet duidelijk.

De toedieningswijze van een geneesmiddel beïnvloedt de therapietrouw van de patiënten en de ontwikkeling van een orale vorm in deze geneesmiddelenklasse, die tot dusver uitsluitend via injectie beschikbaar was, is een voordeel. De strikte innamevereisten, gerelateerd aan de eigenschappen van de gebruikte hulpstof om de orale weg mogelijk te maken, en ook de risico's eigen aan deze hulpstof zijn daarentegen nadelen. De informatie aan de patiënt en de strikte naleving van de wijze van inname zijn essentieel om een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid te garanderen ten opzichte van de injecteerbare GLP-1-analogen en aldus het voordeel van de orale weg te behouden.

Bronnen

- 1 Rybelsus®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).
- 2 Hirsch IB. The Future of the GLP-1 Receptor Agonists – Editorial. *JAMA* 2019; 321(15):1457-8. doi:10.1001/jama.2019.2941.
- 3 Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22:1263-77. DOI: 10.1111/dom.14054.
- 4 Rybelsus® EPAR – Public assessment report. First published: 27/05/2020. Last updated: 27/07/2020. EMA/95374/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 5 Rédaction Prescrire. Sémaglutide par voie orale (Rybelsus®) – moins d'incertitudes avec le liraglutide par voie sous-cutanée. *La Revue Prescrire* 2021 ; 41(449) : 173-6.
- 6 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6). *N Engl J Med* 2019 ; 381 :841-51. DOI : 10.1056/NEJMoa1901118.
- 7 Rosenstock J, Dale A, Birkenfeld AL et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 ; 321 (15) : 1466-80.
- 8 Pratley R, Amod A, Hoff ST 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 (10192): 39-50.
- 9 Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 ;318(15) :1460-1470. Doi :10.1001/jama.2017.14752.
- 10 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.
- 11 Oral Semaglutide (Rybelsus) for Type 2 Diabetes, *The Medical Letter*, 2019; 43(1583): 118-20.

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.