



UPPSALA
UNIVERSITET

SMARTEST

***SGLT2-inhibitor or Metformin As standard
Treatment in Early Stage Type 2 diabetes***

Louise Bennet, MD PhD

Prövare, Region Skåne

Docent allmänmedicin, Lunds Universitet



UPPSALA
UNIVERSITET

SMARTTEST

Nationell, registerbaserad, randomiserad multicenterstudie

Klinisk prövning

jämför SGLT-2 med metformin

1:a handsbehandling vid tidig typ 2 diabetes



UPPSALA
UNIVERSITET

Vilka är inblandade?

- Sponsor: Uppsala Universitet
- Styrgrupp:
 - Louise Bennet, docent, allmänmedicin. Malmö
 - Björn Eliasson, professor, diabetologi. Göteborg
 - Jan Eriksson, professor, diabetologi. Uppsala (PI)
 - Stefan Jansson, MD/PhD, allmänmedicin. Örebro
 - Janet Leksell, ssk, docent, omvårdnad. Falun/Uppsala
 - Anna Norhammar, docent, kardiologi. Stockholm
 - Thomas Nyström, professor, diabetologi. Stockholm
 - Olov Rolandsson, professor, allmänmedicin. Umeå
 - Johan Sundström, professor epidemiologi. Uppsala (Co-PI)
 - Carl-Johan Östgren, professor allmänmedicin. Linköping/Ödeshög
 - Ollie Östlund, PhD, UCR Uppsala (statistikexpert)
 - Carola Almström, ssk, studiekeordinator. Uppsala
 - Martin Lundqvist, MD, studieläkare. Uppsala
 - Kristina Almby, MD, studieläkare. Uppsala
- Finansiering
 - Vetenskapsrådet
 - VINNOVA
 - ALF-medel
 - Läkemedel via Astra Zeneca



UPPSALA
UNIVERSITET

SMARTEST

- Prövarinitierad multicenterstudie
- Samarbete mellan primärvård, sjukhusvård, akademi och det nationella diabetesregistret (NDR)
- Lätt för vårdcentraler/klinik att delta



Vad är egentligen frågan?

Vilket preparat ger bäst progressionsfri överlevnad?

Primary Efficacy Objective	Primary composite efficacy endpoint
To determine whether SGLT2-inhibitor treatment, as compared to metformin, is beneficial in patients with early T2D in promoting progression-free survival .	Time to first of: 1. All-cause death 2. Major adverse cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, heart failure) 3. Microvascular events (occurrence or progression of retinopathy, nephropathy, or diabetic foot lesions)
1 st Key Secondary Efficacy Objective	Secondary composite efficacy endpoint
To determine whether SGLT2 inhibitor treatment, as compared to metformin, is beneficial in early T2D in promoting progression-free survival when severity of events are taken into account.	Modified composite endpoint with weighted components 1-3 of primary endpoint based on their individual degrees of severity (falling in that order). Ordinal analysis at 2 years of follow-up.
2 nd Key Secondary Efficacy Objective	Secondary composite efficacy endpoint
To determine whether SGLT2 inhibitor treatment, as compared to metformin, is beneficial in early T2D in promoting progression-free survival including delay in need for insulin treatment .	Time to first event among: Individual components of the primary endpoint or initiation of insulin treatment.

(samt en rad sekundära utfallsmått)



Other secondary objectives and endpoints

Secondary Objectives	Secondary endpoints
To determine whether SGLT2i treatment, as compared to metformin, is beneficial in early T2D to prevent MACE including cardiovascular death and unstable angina	Time to first of: non-fatal myocardial infarction, stroke, heart failure, unstable angina or cardiovascular death
To determine whether SGLT2i treatment, as compared to metformin, is beneficial in early T2D to prevent heart failure and cardiovascular mortality	Time to first of: heart failure or cardiovascular death
To determine whether SGLT2i treatment, as compared to metformin, is beneficial in early T2D in terms of mortality .	Time to event of death
To determine whether SGLT2i treatment, as compared to metformin, is beneficial in early T2D in terms of prevention of microvascular events .	Time to first microvascular event: occurrence or progression of retinopathy, nephropathy, diabetic foot ulcers
To determine whether SGLT2i treatment, as compared to metformin, is beneficial in early T2D in terms of prolonging the time to need of insulin treatment .	Time to initiation of insulin treatment

Secondary objectives and endpoints, cont'd

Secondary Objectives	Secondary endpoints
To determine whether treatment failure rates differ between SGLT2i and metformin in patients with early T2D	Time to any treatment failure, defined as add-on or switch to another GLD
To determine whether SGLT2i treatment, as compared to metformin, is beneficial in early T2D in terms of influencing individual cardiovascular risk factors	Change in: 1) HbA1c 2) total cholesterol 3) LDL- cholesterol 4) HDL-cholesterol 5) Triglycerides 6) Urinary albumin/creatinine ratio 7) BMI 8) Systolic blood pressure 9) Diastolic blood pressure
To determine whether total health care costs per patient year differ between SGLT2i and metformin treatment in patients with early T2D	Diagnosis-based (IDG) costs for all health care during study period plus medication cost
To determine whether patient reported health-related quality of life and treatment satisfaction differ between SGLT2i and metformin treatment in patients with early T2D	Results from RAND-36 and DTSQ questionnaires.



Safety objectives and endpoints

Primary Safety Objective	Primary safety endpoint
To determine whether SGLT2i and metformin treatment in patients with early T2D differ with respect to serious adverse events (SAEs).	Occurrence of SAEs (all non-elective hospitalisations or other SAEs).
Secondary Safety Objective	Secondary safety endpoint
To determine whether SGLT2i and metformin treatment in patients with early T2D differ with respect to diabetes-specific SAEs	Occurrence of diabetes- and treatment-specific SAEs (hospitalisations for diabetes, severe hypoglycaemia, ketoacidosis, lactic acidosis, diabetic coma, amputations, fractures).



Varför bör primärvården vara med?

- Angelägen fråga:
Hur ska en modern diabetesbehandling se ut?
- Nuvarande rön förebygga CVD och tidig död hos Typ 2 diabetespatienter bygger på:
 - Metformin skyddande effekt, överviktiga (UKPDS)
 - Metformin inte utvärderad mot SGLT2 hämmare hos kärldfriska typ 2 diabetes patienter



UPPSALA
UNIVERSITET

Varför bör primärvården vara med?

- Primärvården har patienterna – nydebuterade typ 2 diabetes
- Minimalt med extraarbete – nydebuterade patienter remitteras till Kliniska Forskningsenheten (KFE) för inklusion/randomisering till studieläkemedel.



UPPSALA
UNIVERSITET

Vilka bör inkluderas?

- Typ 2 diabetes sedan ≤ 4 år
- Ålder > 18 år; BMI $> 18.5 < 45$;
- Läkemedelsnaiva eller på monoterapi (ej insulin, GLP-1 eller SGLT2)
- Utan manifest hjärtsjukdom eller njursvikt
- Acceptera deltagande i NDR



UPPSALA
UNIVERSITET

Upplägget

- Studien löper i 4 år, mål cirka 4300 patienter.
- Patienter identifieras på Vårdcentral
- Remitteras så snart som möjligt till KFE för inkludering/randomisering
- Därefter årlig telefonkontakt för receptförnyelse via KFE.
- Utfall inhämtas kontinuerligt från registerdata – viktigt NDR!



UPPSALA
UNIVERSITET

Genomförande SMARTEST Skåne





UPPSALA
UNIVERSITET

Exklusionskriterier



Pågående eller >4 veckor tidigare behandling med

- SGLT-2 hämmare,
- GLP-1 analog
- Insulin
- kombination av flera antidiabetika samtidigt



UPPSALA
UNIVERSITET

Exklusionskriterier

- ❌ Annan typ av diabetes
- ❌ Manifest kardiovaskulär sjukdom
 - Angina, hjärtinfarkt
 - Hjärtsvikt
 - Stroke
 - Perifer arteriell sjukdom
 - Pågående diabetesfotsår
- ❌ Njursvikt (eGFR <60 med CKD-EPI)
- ❌ Hba1c >80 (utan pågående behandling)
>70 (med pågående behandling)



UPPSALA
UNIVERSITET

Exklusionskriterier

-  Kontraindikationer mot SGLT-2-hämning el metformin
-  Gravid/graviditetsplaner, amning el fertil ♀ utan antikonception
-  Svår sjukdom med förväntad livslängd <4 år
-  Svår psykiatrisk sjukdom, substansmissbruk eller annat som prövaren bedömer gör patienten olämplig för deltagande



UPPSALA
UNIVERSITET

Exklusionskriterier forts.

-  Involverad i studiens planering el utförande
-  Deltar i annan klinisk läkemedelsprövning





UPPSALA
UNIVERSITET

För aktuella patienter:

- Stäm av att följande är genomfört:
 - diabetesprover
 - ögonbottenfoto
 - NDR
 - Samsjuklighet hjärt- njursjukdom?
- Informera och remittera till SMARTEST. Full info ges på KFE



UPPSALA
UNIVERSITET

Remissinnehåll till KFE

- Uppdaterade kontaktuppgifter, aktuellt telefonnummer!
- Datum för diabetesdiagnos
- Datum insatt läkemedelsbehandling och vilken behandling
- Samsjuklighet njursvikt, hjärt- kärlsjukdom



UPPSALA
UNIVERSITET

Remissinnehåll till KFE

- Viktnedgång?
- Labb:
 - BMI, HbA1c, eGFR
- Ögonfoto inom 3 månader
- NDR inkluderad



Remiss till Kliniska Forskningsenheten:

Adress:

- Kliniska Forskningsenheten, Jan Waldenströms gata 15, plan3,
205 02 Malmö

Kontakt Cecilia Kennbäck +46 (0) 72-4674621

Cecilia.kennback@skane.se patientens initialer, födelseår och telefonnummer.

Vi kontaktar för besök snarast inom 4 veckor



Stratifiering

- STRATUM **A** = "drognaiva"
 - ✓ Kostbehandlad (Patienter utan antidiabetikum)
 - ✓ Kort behandling monoterapi (≤ 7 dagar)
 - ✓ Monoterapi ≤ 4 veckor, som avslutats >4 veckor sedan



Stratifiering

- STRATUM **B** = monoterapi
 - ✓ Längre duration (≥ 4 veckor) pågående eller avslutad monoterapi (metformin, SU, DPPIV-hämmare, glitazoner, akarbos)
 - ✓ Ej insulin, GLP-1 eller SGLT2!



UPPSALA
UNIVERSITET

Vad gör vi på KFE? Sköterske/läkare

1. Information om studieupplägg
2. Information om läkemedlen och potentiella biverkningar
3. Skriftlig patientinformation
4. Inhämtar skriftligt samtycke



UPPSALA
UNIVERSITET

Vad gör vi på KFE? Läkarpbesök:

- Status
- Anamnes
- Digitalt eCRF, randomisering
- Elektroniskt inhämtat samtycke via BankID förenklar monitorering.
- Kort journalanteckning
- Läkemedelskostnaden täcks av studien via bidrag från Astra Zeneca.

Konfidentiellt material



UPPSALA
UNIVERSITET

Vad gör vi på KFE? Läkarpbesök:

- Dosera metformin efter behov
- Forxiga alltid 10 mg x1
- Standardiserad recepttext, Apoteket AB
 - Kostnadsfritt för patient och vårdgivare



Vad bör vårdcentralen tänka på:

- Remiss inkommer till VC från KFE:
 - Patienten med i studien
 - Studieläkemedel patienten randomiserats till
- Uppföljning av patienten via VC sedvanliga rutiner
- Förskrivning av studieläkemedel sker via KFE
- Meddela KFE om:
 - patienten drabbas av biverkningar
 - läkemedelsbehandling ändras



UPPSALA
UNIVERSITET

Intresserade?

Kontakta:

Louise Bennet, Projektledare SMARTTEST Region Skåne
louise.bennet@med.lu.se

Cecilia Kennbäck, Kliniska Forskningsenheten SUS Malmö
cecilia.kennback@skane.se
46 (0) 72-4674621