

## Folia Pharmacotherapeutica december 2021

Goed om te weten

**VERTIS-CV-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie met ertugliflozine)**• **Kernboodschap**

- Volgens de VERTIS-CV-studie lijkt ertugliflozine geen winst op te leveren in termen van optreden van majeure cardiovasculaire (of renale) events, maar de cardiovasculaire veiligheid van ertugliflozine is bewezen.

• **Waarom is deze studie belangrijk?**

- De VERTIS-CV-studie is een cardiovasculaire veiligheidsstudie die bedoeld is om geruststelling te bieden over de veiligheid van ertugliflozine. De cardiovasculaire veiligheid van de eerder op de markt gebrachte gliflozinen werd onderzocht in gelijkaardige studies, die besproken werden in de Folia: zie Folia november 2015 voor empagliflozine, Folia augustus 2017 voor canagliflozine en Folia maart 2019 voor dapagliflozine.

• **Studieprotocol**

- Dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie (RCT), met een non-inferioriteitsopzet voor het primaire eindpunt (non-inferioriteitsmarge van 1,3). Voor dit primaire eindpunt was er in het studieprotocol geen superioriteitsanalyse voorzien, in tegenstelling tot de cardiovasculaire veiligheidsstudies met empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine.
- In het studieprotocol werd superioriteitsanalyse enkel voor de secundaire eindpunten voorzien, en dit op hiërarchische wijze.



Evaluatie van de superioriteit gebeurt eerst op het voornaamste secundaire eindpunt. Indien deze evaluatie statistische superioriteit aantoonde, wordt de superioriteit van de andere secundaire eindpunten getest. Dit was niet het geval (zie verder).

- Er werden twee doseringen van ertugliflozine onderzocht (5 en 15 mg/d), maar de resultaten met deze twee doseringen werden samen geëvalueerd.
- De studie omvatte ongeveer 8 000 type 2-diabetespatiënten met bewezen macroangiopathie (ofwel cardiovasculaire antecedenten, ofwel bewijs van atherosclerotisch lijden). Ongeveer 20% van de patiënten had een chronische nierziekte (eGFR < 60ml/min). De patiënten werden gemiddeld gedurende 3,5 jaar gevolgd.

• **Resultaten in het kort**

- Het primaire eindpunt (ofwel cardiovasculaire mortaliteit, ofwel niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA) trad op bij 11,9% van de patiënten in zowel de ertugliflozinegroep als de placebogroep (HR = 0,97 met 95%-BI van 0,85 tot 1,11;  $p < 0,001$  voor non-inferioriteit).
- Het voornaamste secundaire eindpunt (ofwel cardiovasculaire mortaliteit, ofwel ziekenhuisopname omwille van hartfalen) trad op bij 8,1% van de patiënten in de ertugliflozinegroep en bij 9,1% van de patiënten in de placebogroep (HR = 0,88 met 95%-BI van 0,75 tot 1,03;  $p = 0,11$  voor superioriteit).
- De analyse van de andere secundaire eindpunten wijst op mogelijke winst van ertugliflozine bij hartfalen, maar geen renaal voordeel. Aangezien het om secundaire eindpunten gaat, kunnen uit deze resultaten geen conclusies worden getrokken.



- De Hazard Ratio (ertugliflozine versus placebo) voor ziekenhuisopnames omwille van hartfalen bedraagt 0,70 (met 95%-BI van 0,54 tot 0,90).  
 - De Hazard Ratio (ertugliflozine versus placebo) voor het gecombineerde eindpunt met betrekking tot nefropathie (renale mortaliteit, nood voor nierdialyse en verdubbeling van serumcreatinine) bedraagt 0,81 (met 95%-BI van 0,63 tot 1,04).

- De ongewenste effecten van ertugliflozine stemmen overeen met de eerder beschreven ongewenste effecten van de gliflozinen: genitale infecties (statistisch significant verschil, zowel bij vrouwen als bij mannen), amputaties en diabetische ketoacidose (frequenter in absolute cijfers,

maar geen statistische test, in beide gevallen).

- **Beperkingen van de studie**

- Deze van de cardiovasculaire veiligheidsstudies, die in eerste instantie niet bedoeld zijn om een voordeel aan te tonen, maar om geruststelling te bieden over de cardiovasculaire veiligheid van het middel [zie Folia mei 2019]. Het vertrouwen in de resultaten van studies met dergelijke opzet is minder sterk dan in de resultaten van gerandomiseerde dubbelblinde, gecontroleerde studies met een superioriteitsopzet.

- **Commentaar van het BCFI**

- Door de opzet van de VERTIS-CV-studie, zonder analyse van de superioriteit voor het primaire eindpunt, is het niet mogelijk definitieve conclusies te trekken over een eventueel voordeel van ertugliflozine op het cardiovasculaire risico. Alleen de cardiovasculaire veiligheid is bewezen. Het is jammer dat de auteurs niet motiveren waarom ze de superioriteit van het primaire eindpunt niet hebben onderzocht.
- Het veiligheidsprofiel van ertugliflozine is vergelijkbaar met dat van de andere gliflozinen.
- De opzet van de cardiovasculaire veiligheidsstudies vermindert in het algemeen het vertrouwen in hun resultaten. Niettemin is er een verschil tussen de gliflozinen in hun effect op het primaire eindpunt van deze studies, een combinatie van majeure cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA), wat vragen oproept en hypothesen genereert. Empagliflozine (EMPAREG-studie; zie Folia november 2015) en canagliflozine (CANVAS-studie; zie Folia augustus 2017) toonden een voordeel op dit primaire eindpunt, maar dit was niet het geval voor dapagliflozine (DECLARE-TIMI-studie; zie Folia maart 2019) noch hier voor ertugliflozine (VERTIS-CV-studie). Wordt het voordeel beïnvloed door de opzet van de studie, het type geïncludeerde patiënten? Is er een reëel verschil in cardiovasculaire werkzaamheid binnen de klasse van de gliflozinen?



- In de Folia van maart 2019 over de DECLARE-TIMI-studie met dapagliflozine vermeldden we dat het gebrek aan winst deels verklaard zou kunnen worden door de inclusie van een kleiner aantal patiënten met cardiovasculaire antecedenten en door de afwezigheid van patiënten met een chronische nierziekte in vergelijking met de EMPAREG-studie. Het hier beschreven resultaat van de VERTIS-CV-studie lijkt deze hypothese niet te bevestigen. Het profiel van de geïncludeerde populatie in deze studie met ertugliflozine (evenals het aantal patiënten, de follow-upduur) lijkt namelijk sterk op dat in de EMPAREG-studie met empagliflozine, hoewel de resultaten van beide studies eveneens verschillen.

- Om te bepalen of bepaalde gliflozinen klinisch relevante voordelen bieden in vergelijking met andere, en bij welke types patiënten, zouden ideaal gerandomiseerde dubbelblind gecontroleerde studies moeten worden uitgevoerd die de verschillende geneesmiddelen binnen deze klasse direct vergelijken, bij diabetespatiënten met en zonder diabetescomplicaties.

- Sommige gliflozinen werden ook geëvalueerd bij hartfalen en nefropathie, bij patiënten die niet noodzakelijk diabetes hadden (empagliflozine en dapagliflozine). In de Folia van februari 2021 werd een artikel aan dit onderwerp gewijd. Het EMA heeft onlangs voor deze twee geneesmiddelen nieuwe indicaties goedgekeurd (zie Recente informatie mei 2021, augustus 2021 en september 2021). Ertugliflozine wordt momenteel in deze indicaties onderzocht.

## Bronnen

- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383:1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.

## **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.