FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2019

Focus

DECLARE-TIMI-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie met dapagliflozine)

De DECLARE-TIMI-studie[1] is de derde cardiovasculaire veiligheidsstudie met betrekking tot een gliflozine, die is gepubliceerd. Deze placebo-gecontroleerde studie evalueerde dapagliflozine op cardiovasculaire eindpunten bij diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico. De meeste patiënten werden ook behandeld met één of meerdere andere antidiabetica (bv. 80% in beide groepen behandeld met metformine).
De twee vorige studies (EMPA-REG met empagliflozine en CANVAS met canagliflozine) toonden, bij diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico (vooral patiënten met cardiovasculaire antecedenten, en 1 op 5 patiënten vertoonden nefropathie), een voordeel op het samengesteld primair eindpunt 'cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en niet-fataal CVA' [zie Folia februari 2017, april 2017, oktober 2017 (EMPA-REG) en augustus 2017 (CANVAS)]. In de DECLARE-TIMI-studie (n=17.160) toonde dapagliflozine geen voordeel op ditzelfde primair eindpunt. Het primair eindpunt trad op bij 8,8% van de patiënten onder dapagliflozine en 9,4% van de patiënten onder placebo (HR=0,93; 95%-BI 0,84 tot 1,03 ;p=0,17). Dapagliflozine daarentegen toonde wel een voordeel op een ander gecombineerd primair eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopnames omwille van hartfalen): 4,9% van de patiënten onder dapagliflozine en 5,8% van de patiënten onder placebo (HR= 0,83; 95%-BI 0,73 tot 0,95 ; p<0,005). Dit tweede primair eindpunt werd pas na de start van de studie toegevoegd, omwille van de gunstige effecten op deze events in de EMPA-REG-studie en de CANVAS-studie, waar het een secundair eindpunt was. In de DECLARE-TIMI-studie werd ook, als secundair eindpunt, een combinatie van events met betrekking tot nefropathie onderzocht. De resultaten zijn in het voordeel van dapagliflozine, zoals dit het geval was voor empagliflozine en canagliflozine (ook in respectievelijk de EMPA-REG-studie en de CANVAS-studie waren dit vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten).

Enkele commentaren

- De studiepopulatie in de DECLARE-TIMI-studie verschilt aanzienlijk van deze in de twee andere studies. Enerzijds werden patiënten met nierfunctiestoornis, in tegenstelling tot de EMPA-REG-studie en CANVAS-studie, niet opgenomen in de DECLARE-TIMI-studie (een eGFR < 60 ml/min/1,73m^2 was een exclusiecriterium) en anderzijds was het aantal patiënten met bewezen macro-angiopathie kleiner (minder dan 50% in de DECLARE-TIMI-studie, versus 100% in de EMPA-REG-studie en bijna 75% in de CANVAS-studie). Het is de vraag of deze verschillen het gebrek aan winst van dapagliflozine op het eerste primaire eindpunt kunnen verklaren.
- Het bewezen voordeel van dapagliflozine op het tweede primaire eindpunt is voornamelijk te danken aan het voordeel op de ziekenhuisopnames omwille van hartfalen (HR= 0,73 ; 95%-BI 0,61 tot 0,88), mogelijk toe te schrijven aan het "diuretisch" effect van dapagliflozine. De cardiovasculaire mortaliteit werd niet beïnvloed (HR= 0,98 ; 95%-BI 0,82 tot 1,17). Dit tweede primair eindpunt werd pas na de start van de studie toegevoegd, naar aanleiding van de resultaten van de EMPA-REG-studie waar de winst met empagliflozine in termen van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie omwille van hartfalen (secundaire eindpunten) nog meer uitgesproken was dan de winst in termen van majeure cardiovasculaire events (primair eindpunt).
- Deze cardiovasculaire veiligheidsstudies zijn in de eerste plaats bedoeld om de veiligheid aan te tonen. Daarbij werd eerst de non-inferioriteit van het middel geanalyseerd, in het kader van een *add-on* behandeling en ten opzichte van placebo, en nadien de superioriteit. Een dergelijke opzet roept vragen op.
- Er dient herinnerd te worden dat de resultaten met betrekking tot secundaire eindpunten bemoedigend zijn, maar enkel hypothese-genererend zijn. In dit stadium kan niet formeel worden geconcludeerd dat voor gliflozinen bewezen is dat ze een renaal voordeel hebben.
- Onlangs publiceerden de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) een consensusrapport over de aanpak van hyperglykemie bij type 2-diabetes.[2] Belangrijke wijzigingen worden voorgesteld; zo bijvoorbeeld is bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events bij wie metformine in monotherapie niet meer voldoende is voor de controle van de glykemie, een gliflozine (of een GLP-1-analoog) de eerste keuze als *add-on* behandeling. Deze wijzigingen worden voornamelijk gemotiveerd door de resultaten van de

cardiovasculaire veiligheidsstudies met de gliflozinen en de GLP-1-analogen.

Het BCFI is van mening dat de gegevens uit deze cardiovasculaire veiligheidsstudies geruststellend zijn wat betreft de cardiovasculaire veiligheid van de gliflozinen. Ze kunnen ook nuttige elementen aanreiken voor de discussie over de beste aanpak van patiënten met type 2-diabetes en, meer bepaald, over welke patiënten het meeste baat hebben van een behandeling met deze nieuwe geneesmiddelen, die duurder zijn dan sommige andere antidiabetica en waarvoor de farmacovigilantiegegevens nog beperkt zijn. Een kritische analyse blijft noodzakelijk.
Binnenkort komen we terug op deze publicaties.

Specifieke bronnen

1 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019 ; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

2 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018 ; 61:2461-98. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.