

## SINOPSI DELLO STUDIO



### **EFFETTI SULL'INCIDENZA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI DELL'AGGIUNTA DI PIOGLITAZIONE O DI UNA SULFONILUREA ALLA METFORMINA IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2 IN MONOTERAPIA NON ADEGUATAMENTE COMPENSATI**

**Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT)**

#### **SINTESI DELLE PREMESSE**

Giacché l'insulinoresistenza è tra i maggiori determinanti nella patogenesi del diabete mellito tipo 2, i farmaci insulinosensibilizzanti sono fortemente consigliati come iniziale terapia ipoglicemizzante. Al momento, la metformina è raccomandata come farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete tipo 2. I tiazolidinedioni (TZDs), migliorando la sensibilità insulinica a livello epatico e dei tessuti periferici attraverso un'azione diretta sul tessuto adiposo e la regolazione di diverse adipochine, producono una significativa riduzione dei livelli ematici di glucosio e migliorano diversi fattori di rischio cardiovascolare associati all'insulinoresistenza, tra cui l'ipertensione, la dislipidemia, la microalbuminuria, l'alterazione della fibrinolisi e l'infiammazione subclinica. Questi farmaci sono però associati ad una più alta incidenza di scompenso cardiaco, incremento ponderale ed edema rispetto agli altri trattamenti ipoglicemizzanti orali, ma minori disturbi gastrointestinali rispetto alla metformina e minori ipoglicemie rispetto alle sulfoniluree (SU). Al momento mancano studi controllati randomizzati che abbiano confrontato l'efficacia di differenti regimi di combinazione di ipoglicemizzanti orali. La carenza di solide evidenze scientifiche al riguardo è stata sottolineata nel recente documento di Consensus elaborato dall'American Diabetes Association e dall'European Association for the Study of Diabetes che stabilisce che in caso di fallimento della monoterapia con metformina è possibile associare indifferentemente sia una SU sia un TZD in quanto mancano dati che dimostrino la superiorità di una combinazione rispetto all'altra. Dal momento che queste due classi di farmaci differiscono profondamente nel meccanismo di azione, effetti collaterali, costi e profilo di rischio cardiovascolare, sarebbe utile un trial clinico su larga scala di confronto diretto tra le due associazioni, metformina + SU vs metformina + TZD al fine di valutare l'efficacia dei due trattamenti nel ridurre gli eventi cardiovascolari, nel migliorare il compenso glicemico, e il loro profilo costo/beneficio.

#### **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Valutare se in pazienti con diabete mellito tipo 2 non adeguatamente compensati con metformina, l'aggiunta di pioglitazone rispetto all'aggiunta di una sulfonilurea riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari. I due trattamenti verranno anche confrontati in termini di efficacia sul compenso glicemico, sui maggiori fattori di rischio cardiovascolare, sicurezza, tollerabilità e costi.

#### **Outcome primario:**

L'outcome primario sarà un endpoint composito comprendente: morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale (incluso IMA silente), ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica non programmata.

#### **Outcomes secondari:**

##### **PRINCIPALE outcome secondario:**

- un endpoint ischemico composito comprendente: morte improvvisa, IMA fatale e non fatale (incluso IMA silente), ictus fatale e non fatale, amputazioni maggiori di gamba (al di sopra della caviglia), interventi chirurgici o endovascolari su carotidi, coronarie o vasi periferici.

##### **ALTRI outcomes secondari:**

- un endpoint cardiovascolare composito comprendente l'outcome primario più lo scompenso cardiaco (definito secondo i criteri di Boston), interventi chirurgici o endovascolari su carotidi, coronarie o vasi

periferici, angina (definita secondo i criteri WHO e confermato da anomalie di recente comparsa all'elettrocardiogramma), claudicatio intermittens con un indice di Winsor inferiore a 0.90;

- compenso glicemico, valutato come modifiche dal basale della HbA1c e tempo di fallimento della terapia ipoglicemizzante orale (i.e. HbA1c > 8% in due occasioni successive a distanza di 3 mesi);
- un endpoint microvascolare (sviluppo di nefropatia) composito comprendente: raddoppio dei valori basali di creatininemia o riduzione di  $20\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  del filtrato glomerulare stimato o sviluppo di insufficienza renale (dialisi o creatininemia >3,3 mg/dl) o sviluppo di macroalbuminuria;
- effetto sui maggiori fattori di rischio cardiovascolare (lipidi plasmatici, pressione arteriosa, microalbuminuria, circonferenza vita, markers di infiammazione subclinica).
- sicurezza ed effetti collaterali;
- costi diretti ed indiretti.

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio di intervento multicentrico, PROBE (Prospective Randomized Open Blinded End-Point). L'analisi di efficacia sarà eventi-guidata: lo studio termina quando il prefissato numero di eventi si è verificato.

I criteri di inclusione sono:

- uomini e donne con diabete mellito tipo2 (criteri WHO) da almeno 2 anni;
- compresa tra 50 e 75 anni (per le donne in età fertile, è necessario che siano in trattamento contraccettivo);
- IMC 20-40 Kg/m<sup>2</sup>;
- trattamento stabile con metformina in monoterapia da almeno 3 mesi;
- HbA1c >7.0% e <9.0%.

I criteri di esclusione sono:

- diabete mellito tipo 1;
- intolleranza/controindicazioni alla metformina, alle sulfoniluree o ai tiazolidinedioni;
- uso cronico di glucocorticoidi;
- storia documentata di eventi coronarici o cerebrovascolari nei precedenti 3 mesi;
- creatininemia >1.3 mg/dl;
- ulcere ischemiche o gangrena;
- storia di scompenso cardiaco congestizio classe NYHA (New York Heart Association) I o superiore;
- epatopatia (ALT 2.5 volte maggiore rispetto al limite superiore);
- gravidanza o allattamento;
- cancro, tossicodipendenza o qualunque altro problema che possa interferire con l'aspettativa di vita o l'adesione al protocollo di studio

## **Intervento**

Lo screening ed il follow-up avranno luogo in diverse Unità Operative (UO) cliniche che lavoreranno in collaborazione con 3-7 strutture ambulatoriali appartenenti alla stessa area geografica (regione/provincia). Ogni Unità dovrà arruolare, insieme alle strutture satelliti della propria area geografica, circa 4-8 pazienti a settimana per completare la fase di arruolamento nel tempo stabilito di 12 mesi.

Tutti i pazienti che incontrino i criteri di inclusione, in assenza di condizioni che rientrino tra i criteri di esclusione, e che abbiano dato il consenso informato, entreranno in un periodo di run-in di 8 settimane. Durante questo periodo, i pazienti faranno terapia con sola metformina, aggiustata fino al massimo dosaggio consentito o tollerato (2 gr/die). Al termine del periodo di run-in, la eleggibilità dei partecipanti verrà nuovamente verificata e i pazienti saranno randomizzati (randomizzazione telefonica centralizzata, stratificata per Unità Operativa, sesso e pregressa storia di eventi cardiovascolari dei partecipanti) ad uno dei due bracci di trattamento:

- Metformina (dose massima: 2 gr/die) + sulfonilurea (glibenclamide 5 mg, gliclazide R.M. 30 mg o glimepiride 2 mg)

- Metformina (dose massima: 2 gr/die) + pioglitazone (15 mg)

I pazienti saranno sottoposti a visite di follow-up dopo 1, 3 e 6 mesi dalla fine del run –in e quindi ogni 6 mesi per tutta la durata dello studio a meno che le condizioni cliniche non richiedano controlli più frequenti (secondo la GCP). La dose di metformina rimarrà costante durante tutto lo studio. Se il compenso glicemico è insoddisfacente (glicemia a digiuno > 120 mg/dl o glicemia post-prandiale > 160 mg/dl in più del 50% delle rilevazioni in un periodo di 8 settimane), il dosaggio dei farmaci in studio sarà aumentato fino al dosaggio massimo efficace (i.e. 15 mg per glibenclamide, 120 mg per gliclazide, 6 mg per glimepiride, 45 mg per pioglitazone). Se in occasione di una qualunque visita di follow-up si dovesse riscontrare un valore di HbA1c >8%, il paziente riceverà un rinforzo delle informazioni sullo stile di vita, verrà verificata l'aderenza al protocollo e ripetuto il dosaggio della HbA1c a distanza di 3 mesi. Un valore confermato di HbA1c >8%, nonostante l'aderenza al trattamento nei tre mesi precedenti, comporterà la necessità di aggiungere una somministrazione serale di insulina Glargine. La titolazione dell'insulina sarà effettuata in base ai valori di glicemia capillare a digiuno e seguirà un algoritmo predefinito. Se in due controlli successivi effettuati a distanza di 3 mesi ciascuno, l'HbA1c dovesse essere ancora > 8%, si aggiungeranno una o più somministrazioni di analogo rapido ai pasti. Il dosaggio dell'insulina verrà invece ridotto, secondo un algoritmo predefinito, in caso di frequenti ipoglicemie.

I pazienti dovranno interrompere il trattamento sperimentale ed escono dallo studio, ma non dal follow-up, qualora si dovesse verificare una delle seguenti condizioni:

- un incremento dell'ALT di 2.5 volte o più rispetto al valore al basale in due occasioni successive a distanza di un mese;
- segni o sintomi suggestivi di scompenso cardiaco congestizio, secondo le indicazioni della consensus sull'uso dei tiazolidinedioni dell'American Heart Association e della American Diabetes Association;
- condizioni cliniche richiedenti la sospensione degli ipoglicemizzanti orali e trattamento insulinico stabile.

## **Numerosità del campione**

Il calcolo della numerosità del campione è basato su un rischio stimato dell'endpoint primario del 3,5% per anno. La numerosità del campione deve essere tale da identificare con una significatività del 5% ( $p < 0.05$ , test a due code) e con un potere statistico dell'80% una riduzione del rischio di eventi del 20% (HR=0.80; metformina + pioglitazone vs metformina + SU). Dati questi assunti, un totale di 652 eventi è necessario per l'analisi di efficacia. Quindi, un totale di 4.396 pazienti dovrebbe essere arruolato e seguito per almeno 4 anni (in ogni caso lo studio termina quando il prefissato numero di eventi si è verificato). Assumendo una perdita al follow-up di circa il 15% dei partecipanti, sarà necessario arruolare 5.172 pazienti (2.586 in ogni braccio di studio). L'analisi di efficacia sarà eventi-guidata.

## **Analisi statistica**

Tutte le analisi di efficacia saranno condotte secondo l'intention to treat e saranno eventi-guidate. La significatività statistica è fissata a  $p < 0.05$ . I tassi di incidenza nei gruppi di trattamento metformina + pioglitazone vs. metformina + SU saranno confrontati usando le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e l'analisi logrank. Inoltre, l'efficacia dei trattamenti verrà analizzata attraverso l'analisi multivariata usando il modello di regressione di Cox. Sono previste analisi per sottogruppi di sesso, età, IMC e storia di eventi cardiovascolari.

## **Raccolta delle informazioni**

Al basale e ad ogni visita di follow-up (ogni 6 mesi) i seguenti parametri verranno rilevati:

- eventi avversi e/o effetti collaterali, segni o sintomi di scompenso cardiaco, aderenza al trattamento;
- profilo glicemico domiciliare e frequenza degli episodi di ipoglicemia. L'ipoglicemia viene definita come un valore di glicemia capillare < 60 mg/dl in presenza o assenza di sintomi e viene distinto in lieve (non

richiedente aiuto per il trattamento), moderato (richiedente assistenza per il trattamento) o grave (con perdita di coscienza o richiedente assistenza per il trattamento): i sintomi dovrebbero essere sempre confermati dalla misurazione della glicemia capillare (< 40 mg/dl) oppure dall'uso terapeutico di glucagone o glucosio e.v.;

- malattie/eventi intercorrenti, modifiche nell'uso o il dosaggio dei farmaci;

- storia di ospedalizzazione per infarto miocardico, ictus, amputazioni maggiori di gamba (sopra la caviglia), scompenso cardiaco, interventi endovascolari o chirurgici su coronarie o arterie degli arti inferiori o carotidi;

- claudicatio intermittens (WHO) con un indice di Winsor inferiore a 0.90;

- angina (WHO) confermato da anomalie elettrocardiografiche di nuova insorgenza.

Al basale ed ogni 6 mesi verranno monitorati transaminasi (ALT, AST) ed HbA1c. Al basale ed ogni 12 mesi verranno misurati i lipidi plasmatici (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi), la microalbuminuria e proteina C reattiva. Al basale ed ogni 12 mesi un ECG standard a riposo (Minnesota coding) verrà effettuato.

HbA1c (con metodo HPLC), profilo lipidico standard (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi), creatininemia, microalbuminuria, proteina C reattiva (con metodo ELISA, high sensitivity) verranno misurati in un laboratorio centralizzato che partecipa ad un programma di controllo esterno di qualità.

### **Monitoraggio dello studio**

La condotta dello studio (i.e. timing, aderenza al protocollo etc..) di ogni Centro partecipante verrà monitorata con visite regolari di monitors professionisti. Lo Steering Committee si incontrerà ogni 6 mesi per rivedere le fasi di avanzamento dello studio, mentre un organismo indipendente, il Data and Safety Monitoring Board (DSMB) sarà responsabile del monitoraggio degli outcomes di sicurezza durante tutto il corso dello studio. Questa commissione si riunirà indipendentemente dallo Steering Committee, ad intervalli definiti per valutare i dati di sicurezza e gli endpoints di efficacia critici e proporrà allo Steering Committee di continuare, modificare o interrompere lo studio. Criteri statistici definiti a priori saranno utilizzati per decidere se interrompere precocemente lo studio in caso di una netta differenza di eventi tra i due gruppi di trattamento. Il DSMB potrebbe decidere di sospendere lo studio anche per altri seri motivi di sicurezza.

