

CONGRESSO
SID-AMD
REGIONE
EMILIA-ROMAGNA
2020



WEBINAR

9 > 10
OTTOBRE

II SESSIONE: Farmaci di combinazione o trattamenti combinati?

DPP4 Inibitori + SGLT2 Inibitori

Valeria Manicardi

Reggio Emilia

9-10 ottobre 2020

- dichiaro di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

DPP4 Inibitori + SGLT2 Inibitori

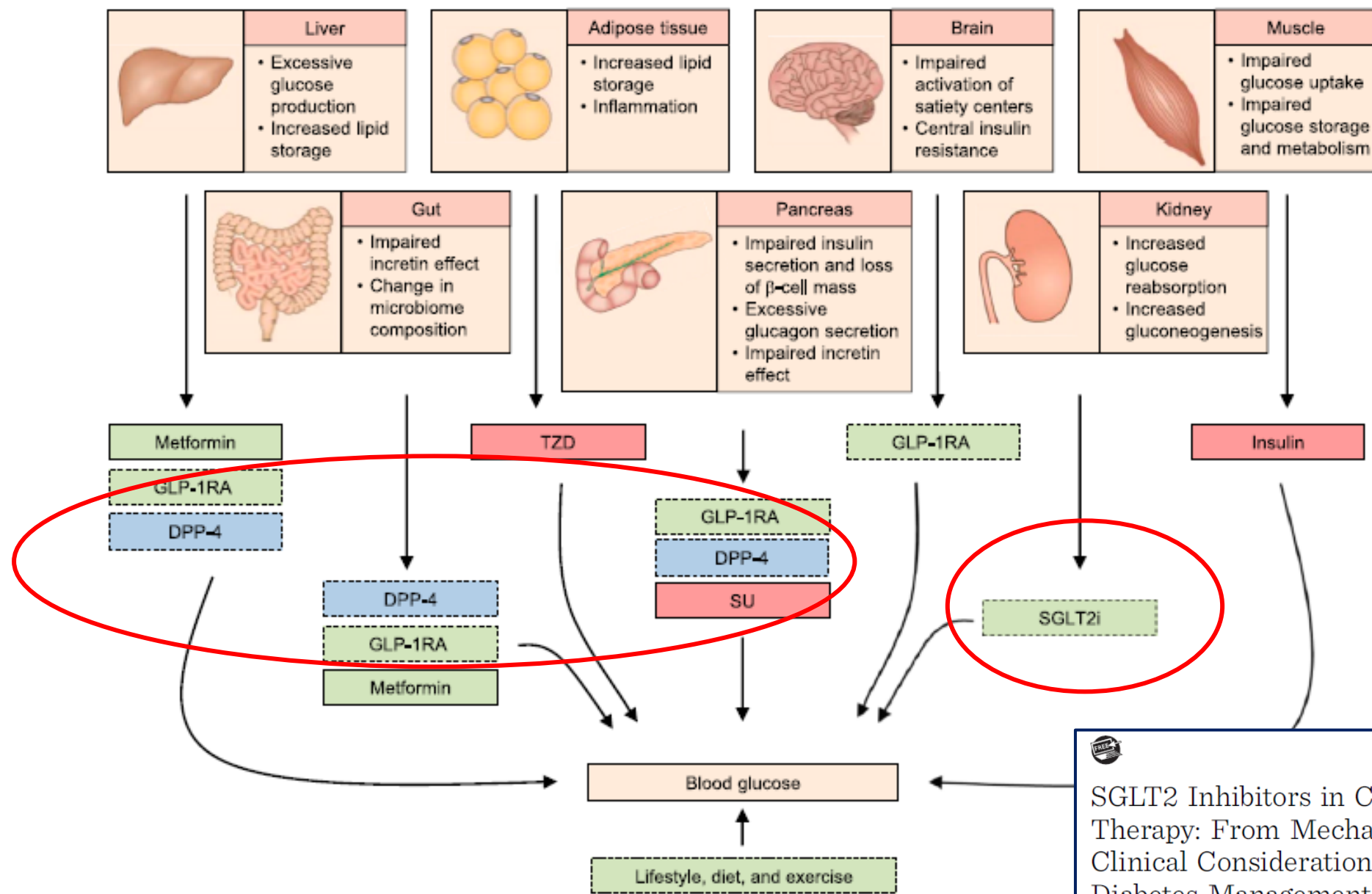
- ✓ - Razionale della associazione
- ✓ - Gli studi e le evidenze
- ✓ - Vantaggi e zone d'ombra

DPP4 Inibitori + SGLT2 Inibitori

✓ - **Razionale della associazione**

✓ - Gli studi e le evidenze

✓ - Vantaggi e zone d'ombra



SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management

Michaël J.B. van Baar,
 Charlotte C. van Ruiten,
 Marcel H.A. Muskiet,
 Liselotte van Bloemendaal,
 Richard G. IJzerman, and
 Daniël H. van Raalte

Effetti dei DPP4i

Glicemia

- Stimolano la secrezione di Insulina , inibendo la degradazione del GLP-1 nativo,e riducono la secrezione di Glucagone
- Meno potenti dei GLP-1RA
- Non danno ipoglicemie

Effetti Pleiotrofici:

- Agiscono sui FdR CV in modo meno potente e significativo dei GLP-1RA
- Ma hanno mostrato **sicurezza CV**.
- Sono **neutri** rispetto **al peso**
- Riducono la PAS e la PAD lievemente :- 3 and -1 mmHg, rispettivamente.
- Migliorano lievemente il Colesterolo Totale e I trigliceridi
- **I DPP-4i hanno un effetto anti-infiammatorio e anti fibrotico**, distinto dai GLP-1RA e glucosio-indipendente.

Effetti degli SGLT2i

Glicemia

- Il meccanismo d'azione è **renale**, **inibisce il riassorbimento del Glucosio**
- **L'effetto antiiperglicemico** è indipendente dalla Insulina – Resistenza e dal fallimento B-Cell, per cui sono efficaci in tutti i DT2 con **preservata funz.renale**

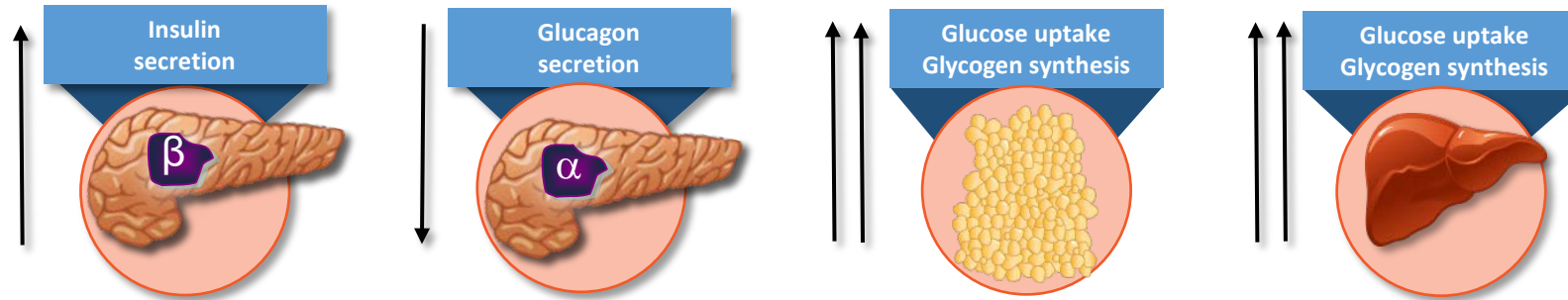
Effetti pleiotrofici

- **Riducono il peso corporeo** di 2-3 Kg subito , poi 1-2 nelle prime settimane , poi l'effetto gradualmente declina
- **Riducono in modo persistente i valori di PAS e PAD** (- 5 -2 mmHg)
- Riducono lievemente i TG e aumentano il Col-HDL
- **Hanno effetto natriuretico**
- **Riducono eGFR subito**, per poi recuperare e **stabilizzare il Filtrato**
- **Riducono del 30-40% la Albuminuria**

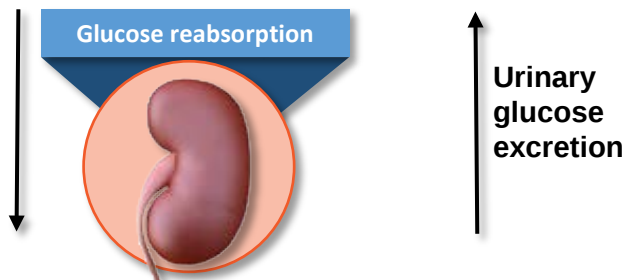
Oltre a dare protezione Cardio-Renale

Dpp4i/SGLT2i + Metformin Combination Provides a Logical Approach to T2DM Treatment Through Complementary Mechanisms

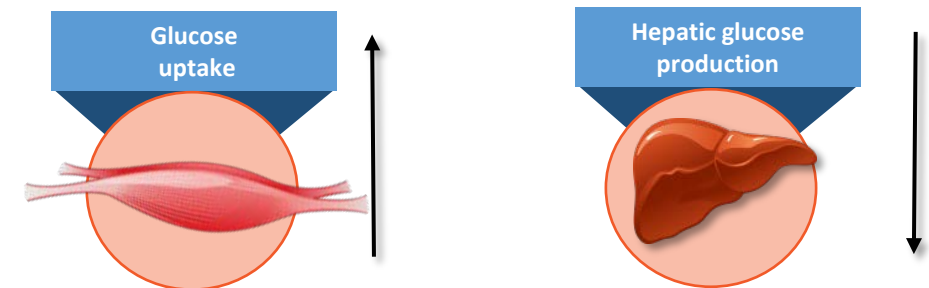
- **DPP4i** inhibits DPP-4 to slow the deactivation of GLP-1 in the circulation, resulting in^{2,3}:



- **SGLT2i** exerts its effects on the kidneys to⁴:



- **Metformin** exerts its effects to⁴:



DPP4 Inibitori + SGLT2 Inibitori

- ✓ - Razionale della associazione
- ✓ - Gli studi e le evidenze
- ✓ - Vantaggi e zone d'ombra



Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology

ISSN: 1742-5255 (Print) 1744-7607 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iemt20>

DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects

André J. Scheen

1 - Empagliflozin + Linagliptin

2 – Dapagliflozin + Saxagliptin

3 – Canagliflozin + DPP4i

4 - SGLT2i combined with sitagliptin

5 - Ertugliflozin added to sitagliptin

6 - Dapagliflozin added to sitagliptin

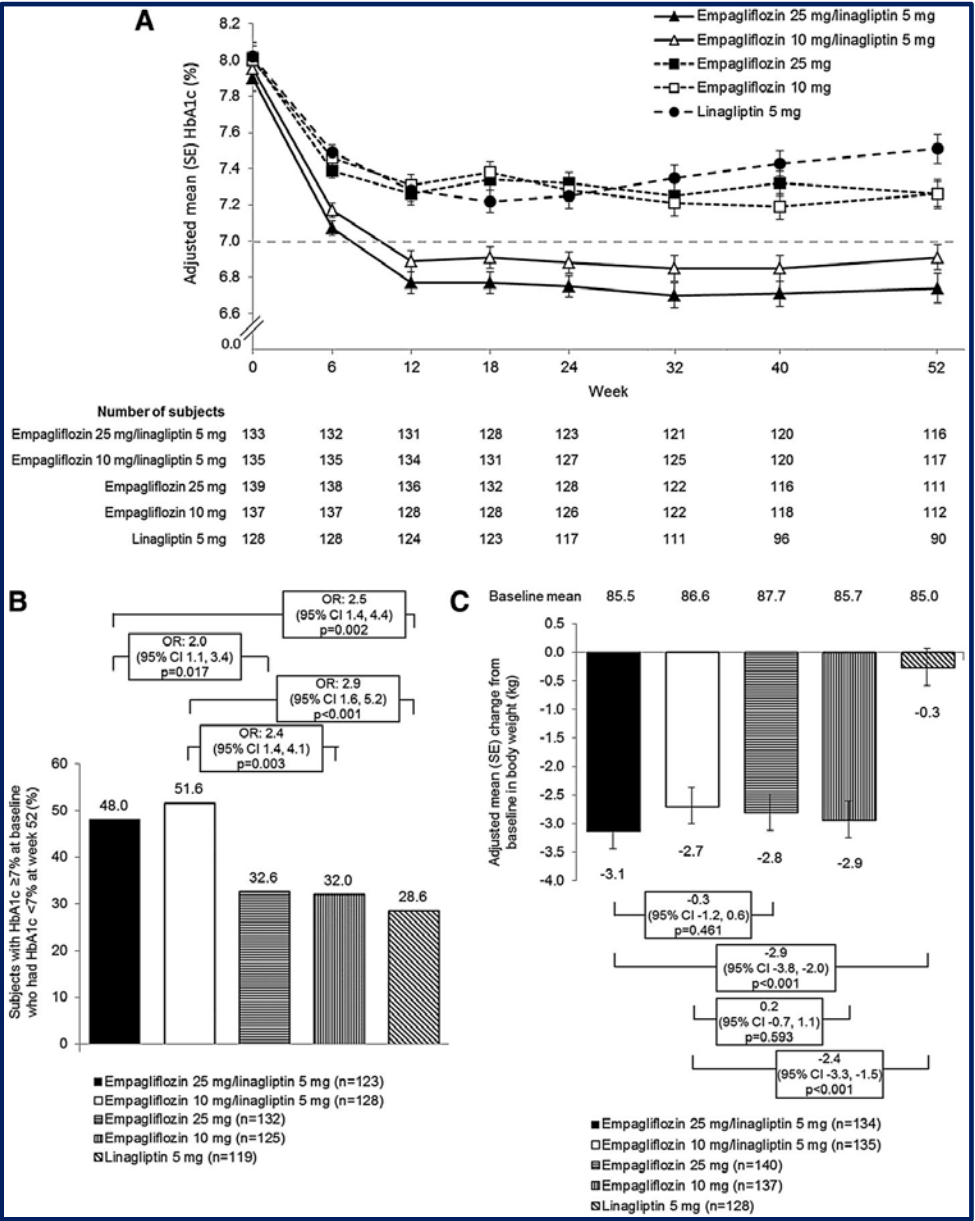
Empagliflozin and Linagliptin : Efficacy parameters at week 52.

Ralph A. DeFronzo et al. Dia Care 2015;38:384-393

**Combination of Empagliflozin
and Linagliptin as Second-Line Therapy
in Subjects With Type 2 Diabetes
Inadequately Controlled on Metformin**
Diabetes Care 2015

**Riduzione
HbA1c %**

**% pazienti a Target
HbA1c < 7%**



Riduzione Peso



Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial

Eirik S fteland,¹ Juris J. Meier,²
 Bente Vangen,³ Robert Toorawa,⁴
 Mario Maldonado-Lutomirsky,⁵ and
 Uli C. Broedl⁵

Diabetes Care 2017;40:201–209 | DOI: 10.2337/dc16-1347

206 Empagliflozin as Add-On to Linagliptin and Metformin

Diabetes Care Volume 40, February 2017

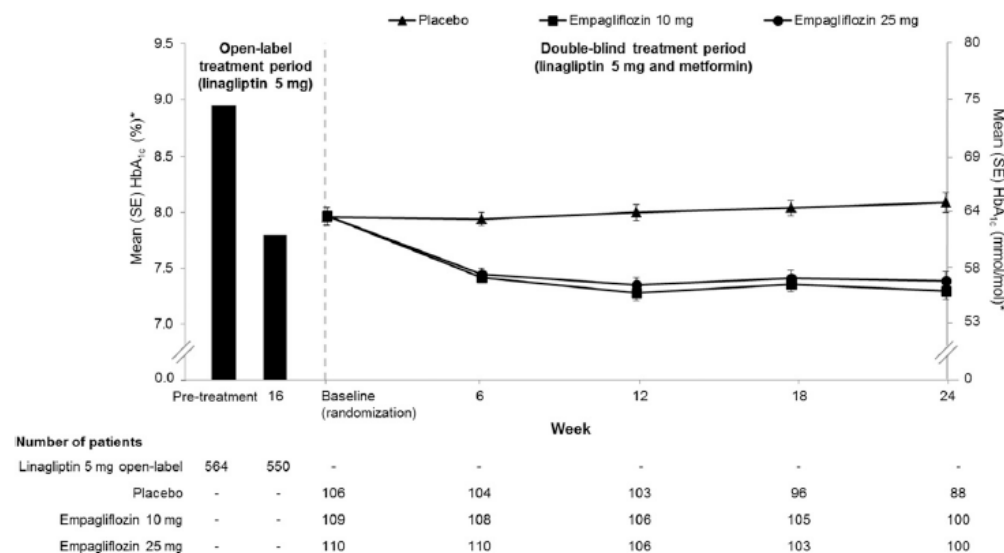
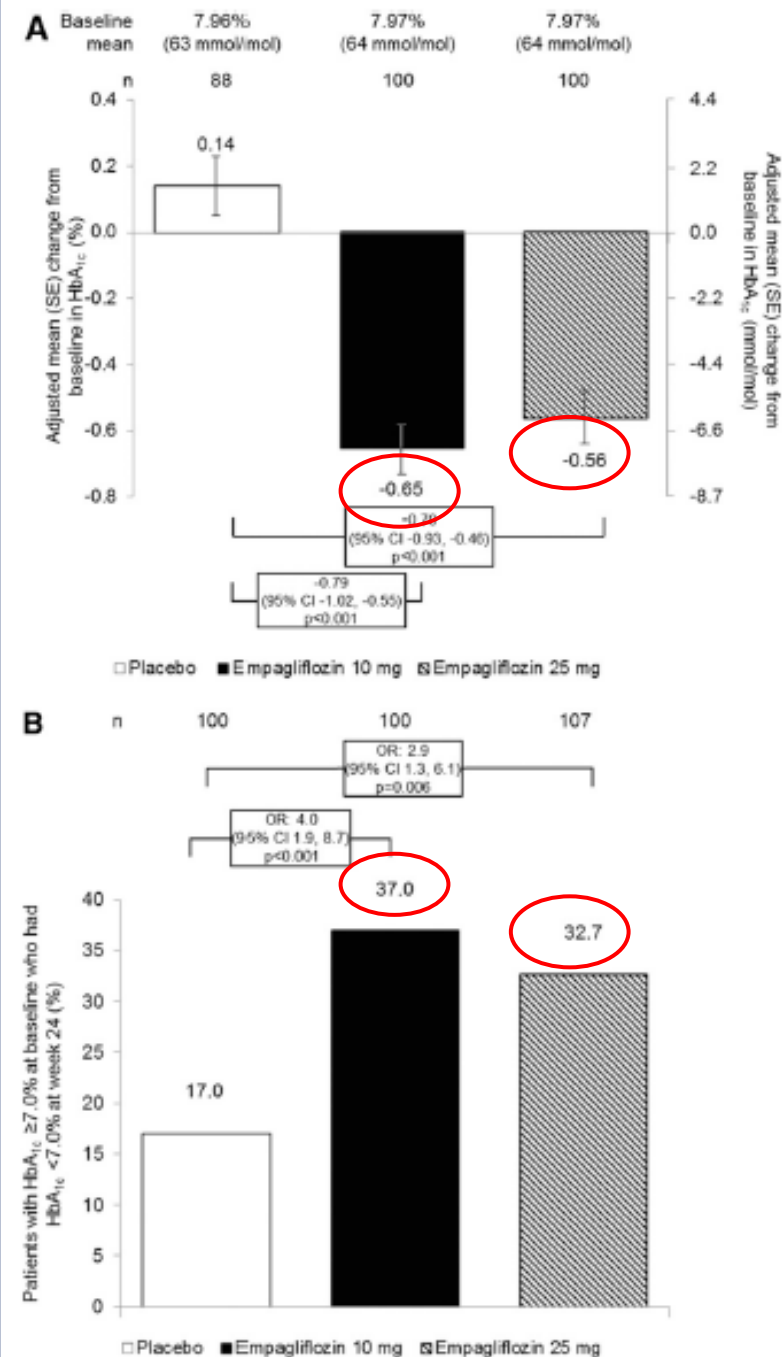


Figure 3—HbA_{1c} over time (MMRM in FAS using OC). *Data are adjusted mean ± SE, except for linagliptin open-label data, which are unadjusted mean. n, number of patients with data at week 24.

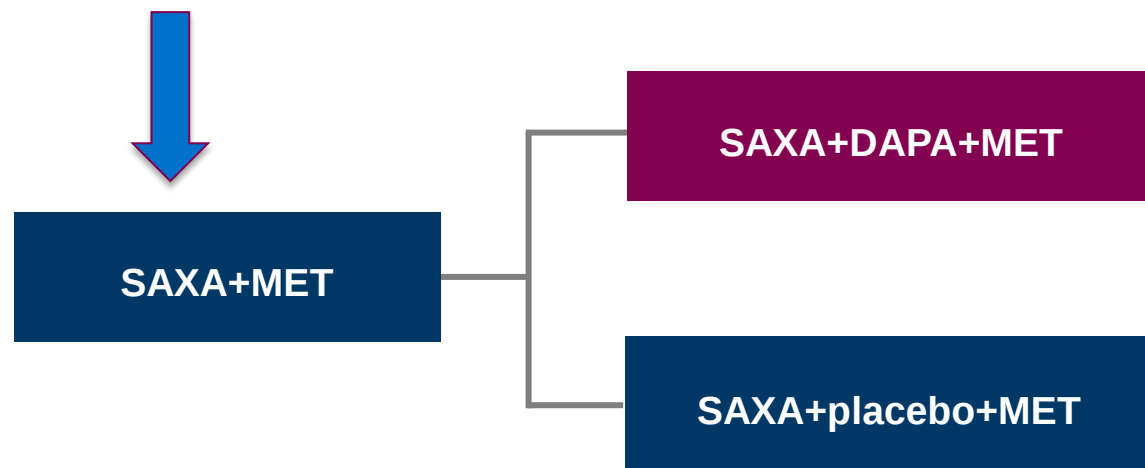


Linagliptin + Empaglifozin: Indicazioni da scheda tecnica

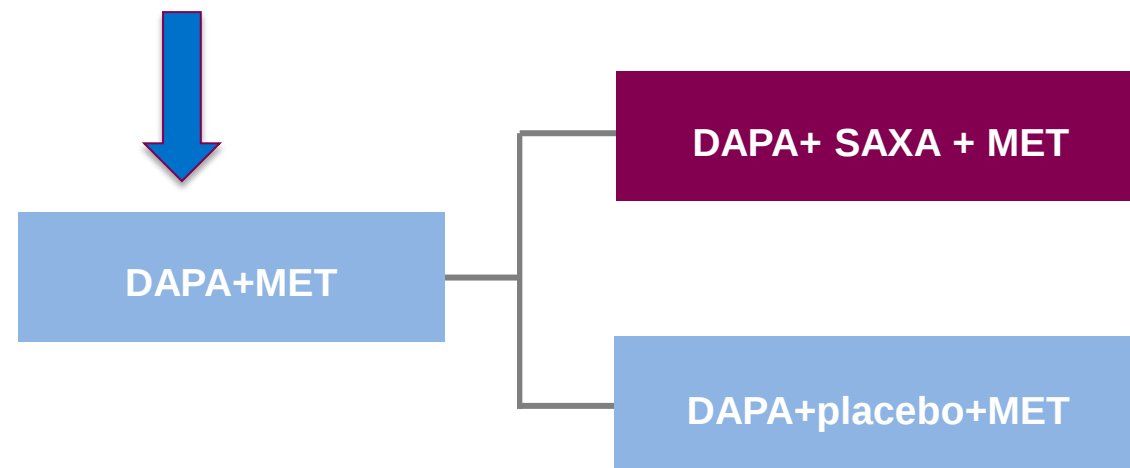
- Per migliorare il controllo della glicemia quando metformina e/o sulfanilurea (SU) e uno dei monocomponenti non forniscono un adeguato controllo glicemico
- in caso di terapia già in corso con i 2 farmaci in associazione libera
- **Considerando il meccanismo d'azione, una funzionalità renale ridotta porta alla riduzione dell'efficacia glicemica di empagliflozin, che Linagliptin può compensare.**
- **La terapia con Lina+Empa non deve essere iniziata nei pazienti con $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}$,**
- **ma può essere continuata se il eGFR scende al di sotto di 60 mL/min , fino a 45 mL/min , riducendo la dose di Empaglifozin a 10 mg**

Studi registrativi sequenziali di Saxa/Dapa

Study A ^{1*}



Study B ^{2*}



La FDC **Saxa 5 mg/Dapa 10 mg** ha ricevuto l'approvazione EMA nel Luglio del 2016, ottenendo indicazione **al fallimento da Met ($\pm$ SU) e uno dei due monocomponenti**

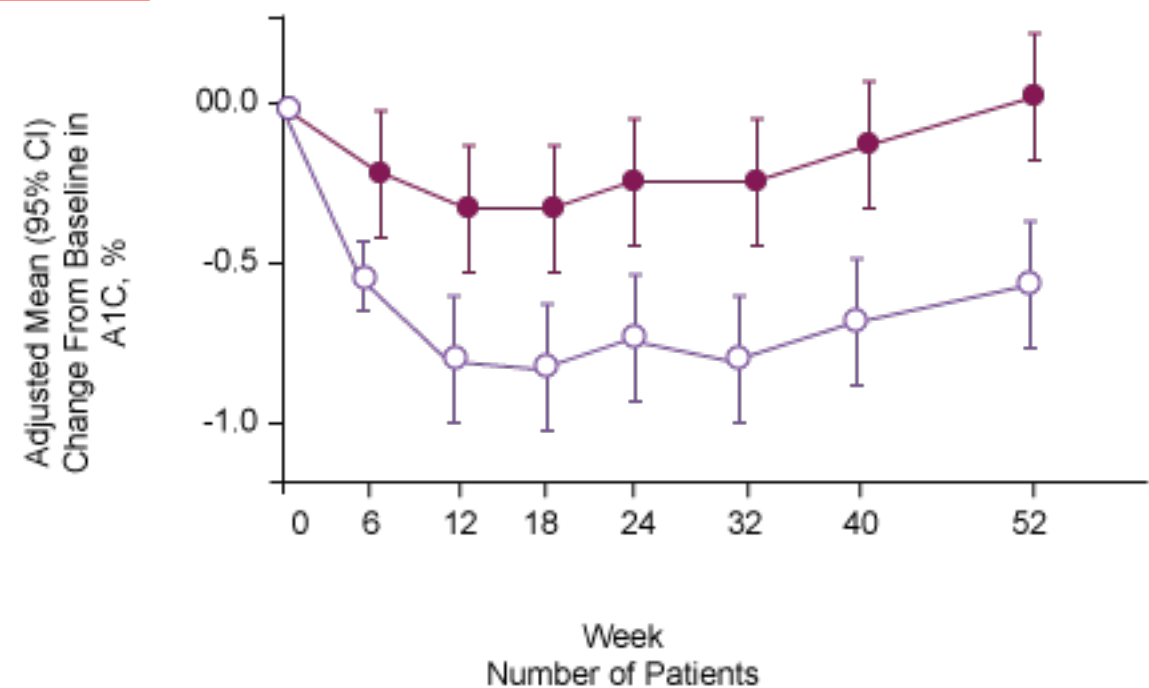
^{1*} Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. Mathieu et al

^{2*} A Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. Matthaei et al.

Efficacia e Sicurezza dell'add-on di **Dapagliflozin** a Saxagliptin e Metformina, estensione a 52 settimane

- Of the 320 patients who entered the 24-week double-blind treatment period, 294 entered the long-term extension and 281 (87.8%) completed both blinded treatment periods. This is a strenght of the study

Studio A



○ PBO + SAXA + MET
 0.07% (-0.13, -0.27)

● DAPA + SAXA + MET
 -0.74% (-0.90, -0.57)

- 1,8 Kg di peso vs -0,4
- **29,4%** di pazienti a target x HbA1c vs **12,6 %**

At week 52, the difference (95% CI) in adjusted mean change from baseline in A1C between dapagliflozin **versus placebo** as add-on therapy to Saxagliptin plus metformin was **-0.81%** (-1.06%, -0.55%).

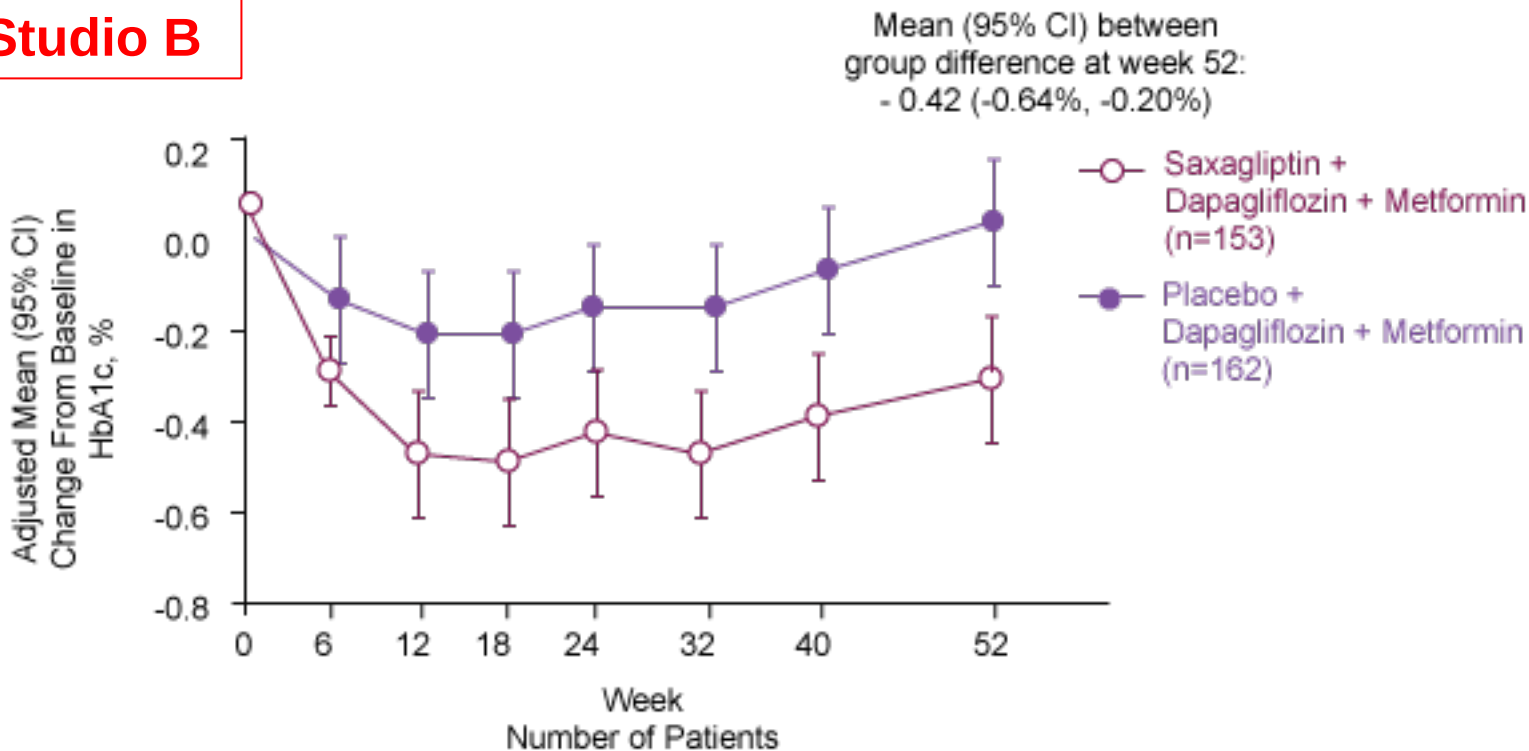
PBO + SAXA + MET	158	158	150	145	130	121	93	67
DAPA + SAXA + MET	158	158	153	150	146	143	124	102

C. Mathieu MD et al. 2017

Efficacia e Sicurezza dell'add-on di Saxagliptin a Dapagliflozin e Metformina

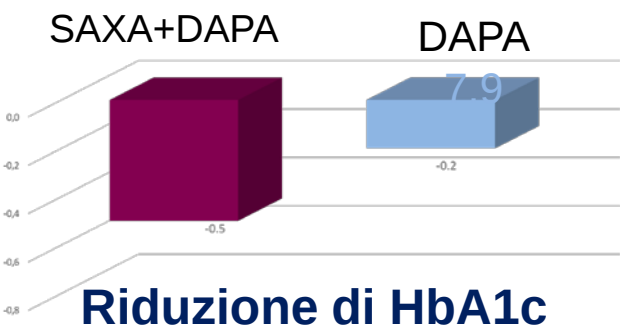
- Of 315 entered the short-term double-blind treatment period, 297 patients entering the long-term extension

Studio B



Placebo + Dapagliflozin + Metformin	160	159	158	152	149	145	116	103
Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformin	150	149	147	146	140	133	120	105

The addition of saxagliptin to dapagliflozin plus metformin provided durable glycaemic control, as demonstrated by improvements in HbA1c from baseline at 52 weeks compared with placebo add-on, between-group difference: **-0.42%**



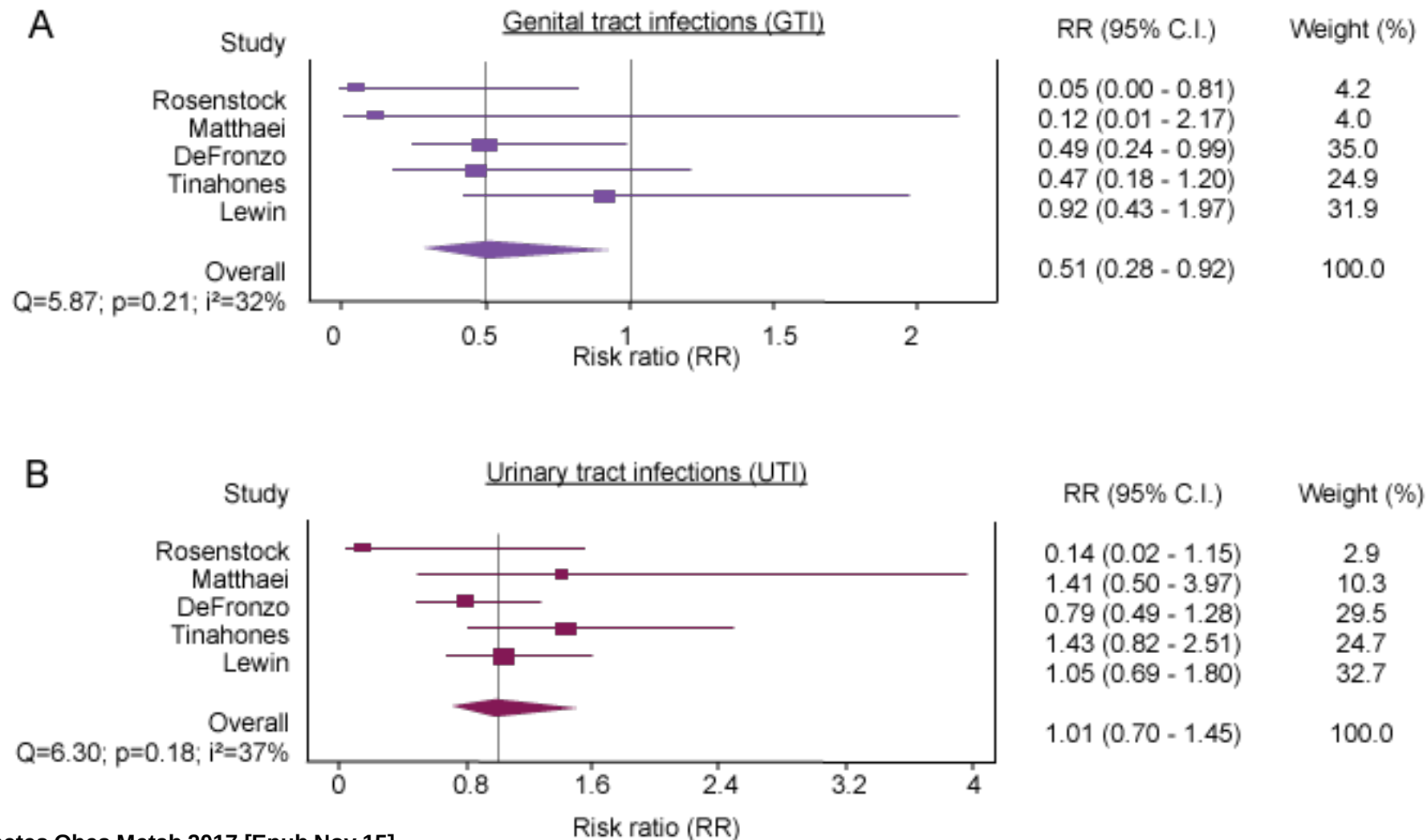
Eventi avversi per SaxaDapa o singole monocomponenti

n (%)	SAXA+DAPA+MET N=179	SAXA+MET N=176	DAPA+MET N=179
≥ 1SAE	2 (1.1)	6 (3.4)	2 (1.1)
AE leading to discontinuation	1 (0.6)	0	1 (0.6)
SAE leading to discontinuation	0	0	0
AEs of special interest			
Urinary tract infections	2 (1.1)	9 (5.1)	8 (4.5)
Genital infections	1 (0.6)	1 (0.6)	10 (5.6)
Glomerular filtration rate decrease	1 (0.6)	0	0
Fractures	0	2 (1.1)	1 (0.6)
Pancreatitis	1 (0.6)	0	0
Cutaneous	0	1 (0.6)	0

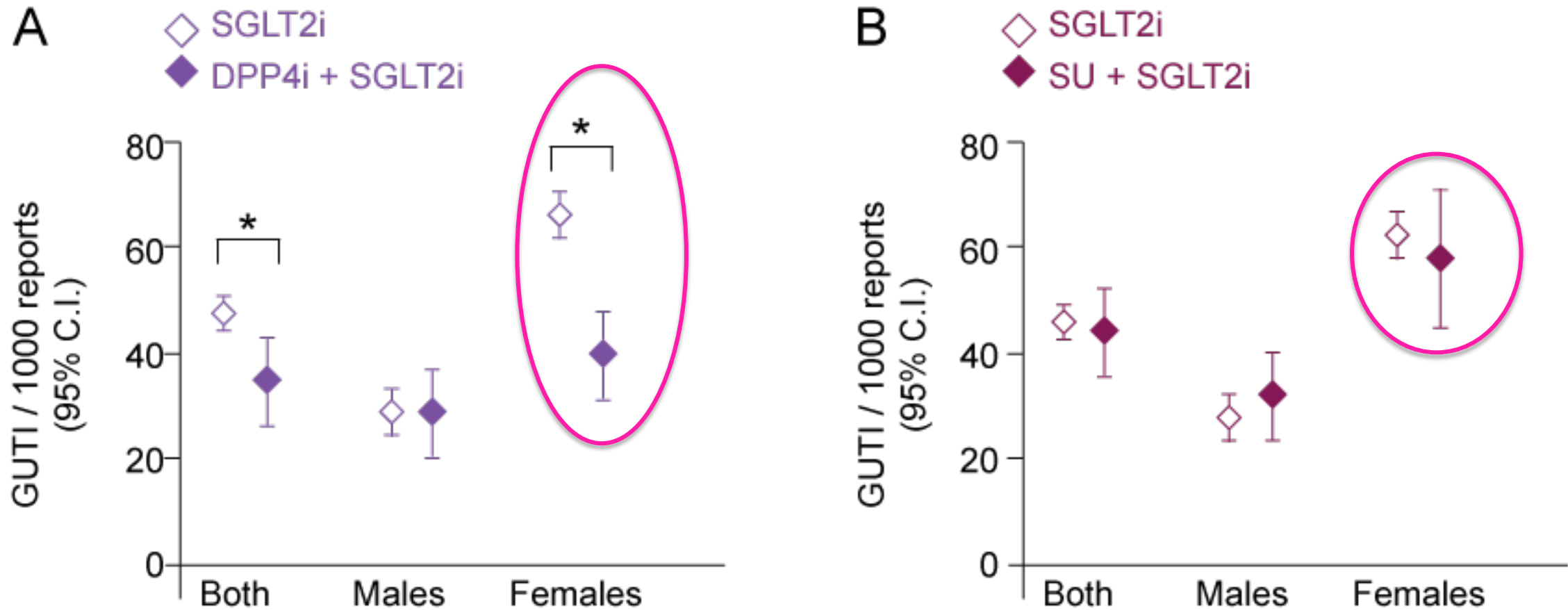
Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2015;38:376–383

Le Infezioni Genitali della Associazione Saxa-Dapa sono decisamente ridotte rispetto al solo DAPA, e le stesse del solo SAXA

Meta-analysis del rischio di GTI or UTI nei soggetti con SGLT2i con o senza esposizione a DPP4i



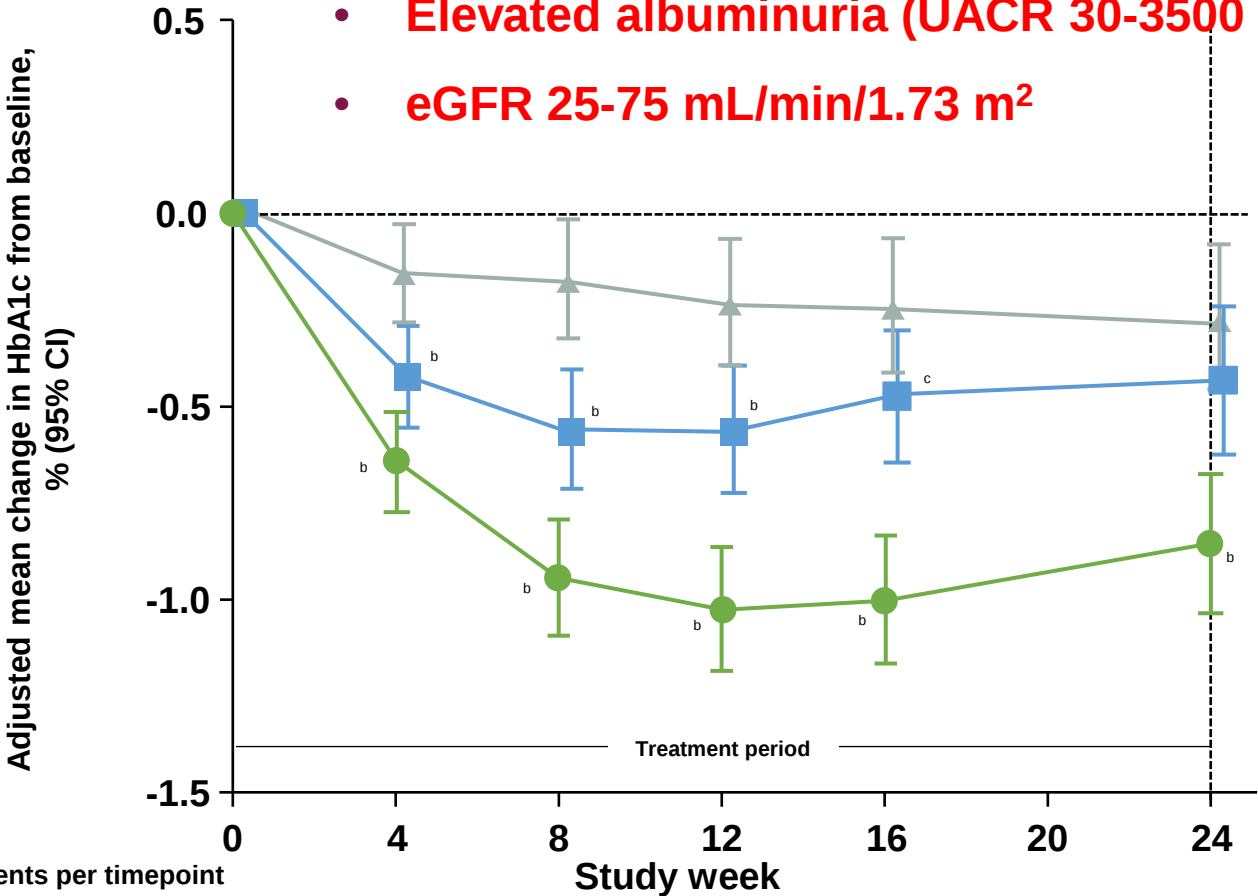
**Frequenza delle infezioni del tratto urogenitale nel reporting system
FDA nei soggetti esposti a SGLT2i con o senza concomitante
esposizione a DPP4i or to SU**



Dapagliflozin With or Without Saxagliptin in Patients With T2D and CKD

DELIGHT

- HbA1c ≥7.0%-≤11.0%
- Elevated albuminuria (UACR 30-3500 mg/g)
- eGFR 25-75 mL/min/1.73 m²



DAPA	140	137	135	133	129	123
DAPA+SAXA	151	148	149	143	142	137
PBO	145	143	132	126	126	118

Difference vs. placebo at Week 24		
DAPA	-0.16% (95% CI, -0.38 to 0.05)	p=0.142
DAPA+SAXA	-0.58% (95% CI, -0.80 to -0.37)	p<0.0001

Proportion of patients that achieved HbA1c <7% at Week 24		
PBO	10.3%	
DAPA	15.0%	Odds ratio vs. PBO, 1.7 (95% CI, 0.8-3.8; p=0.17)
DAPA+SAXA	35.1%	Odds ratio vs. PBO, 5.4 (95% CI, 2.6-11.2; p<0.0001)

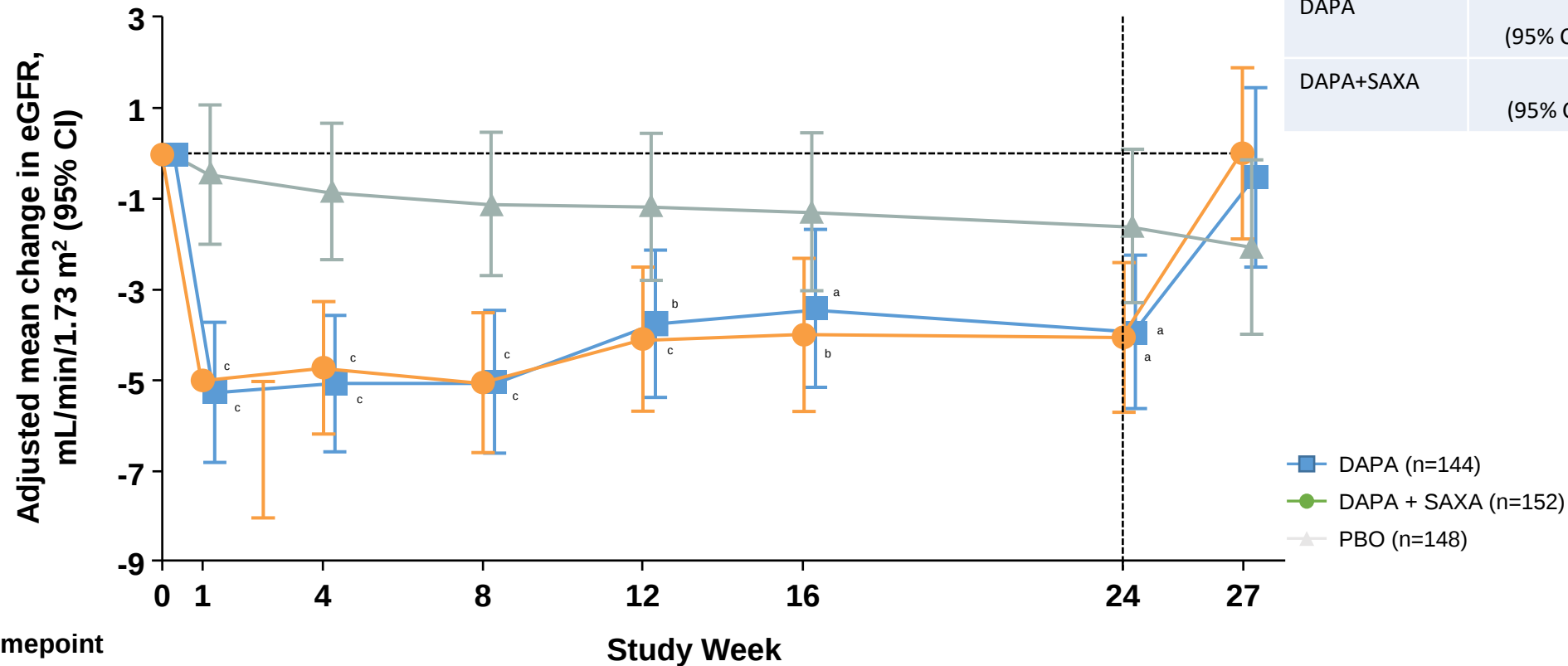
- DAPA (n=144)
- DAPA + SAXA (n=152)
- PBO (n=148)

^aAdjusted mean change in HbA1c was a primary endpoint for the DAPA+SAXA group and a secondary endpoint for the DAPA group. ^bp value: <0.001; ^cp value: <0.05. DAPA = dapagliflozin; HbA1c = glycated hemoglobin; PBO = placebo; SAXA = saxagliptin.
 Pollock C et al. Online ahead of print. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019.

Adjusted Mean Change in eGFR from Baseline

DELIGHT

L'associazione di Saxa a Dapa **non**
modifica l'andamento del eGFR



Difference vs. placebo at Week 24, mL/min/1.73 m²

DAPA	-2.35 (95% CI, -4.16 to -0.53)	p=0.011
DAPA+SAXA	-2.44 (95% CI, -4.22 to -0.66)	p=0.0075

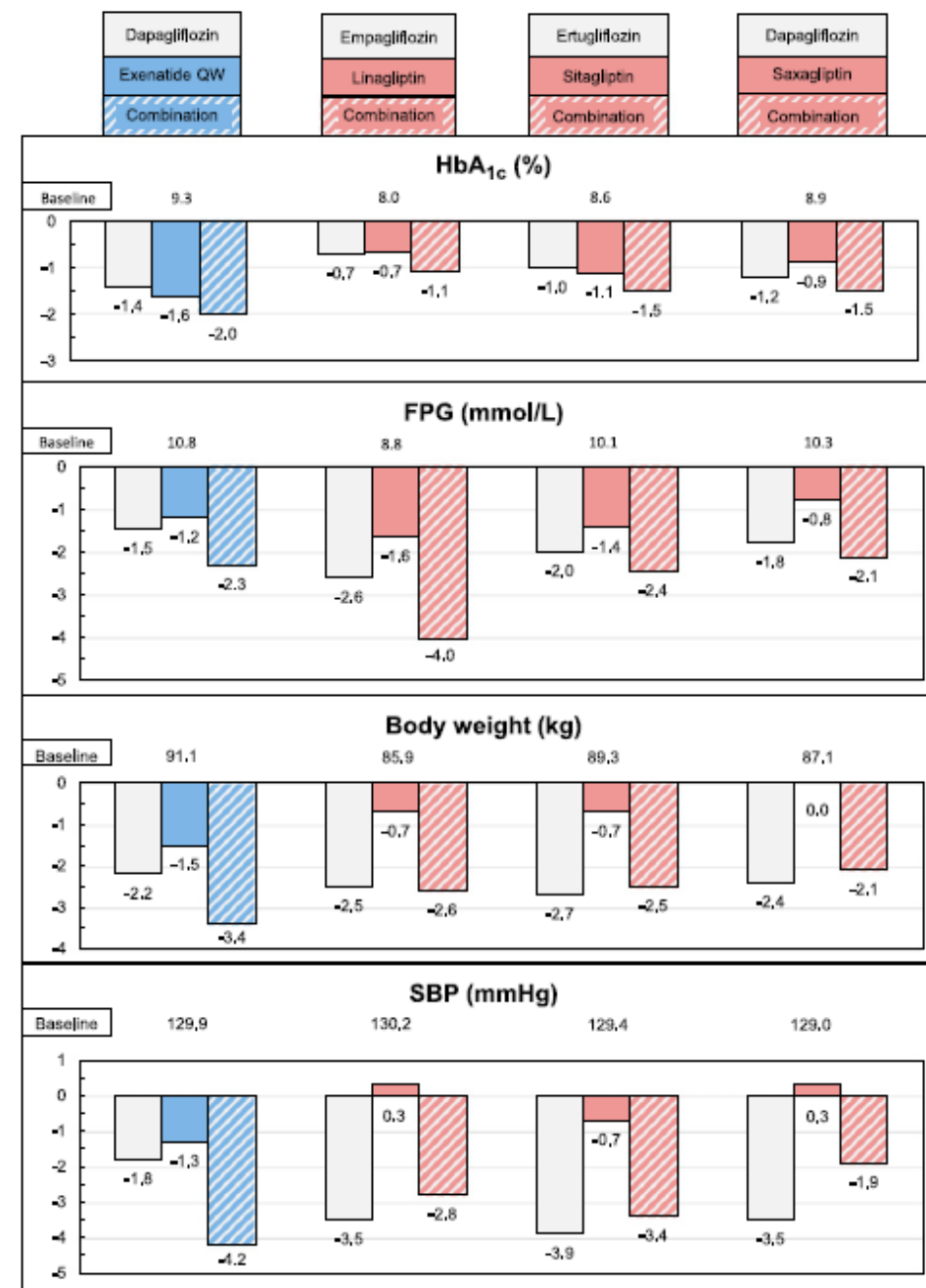
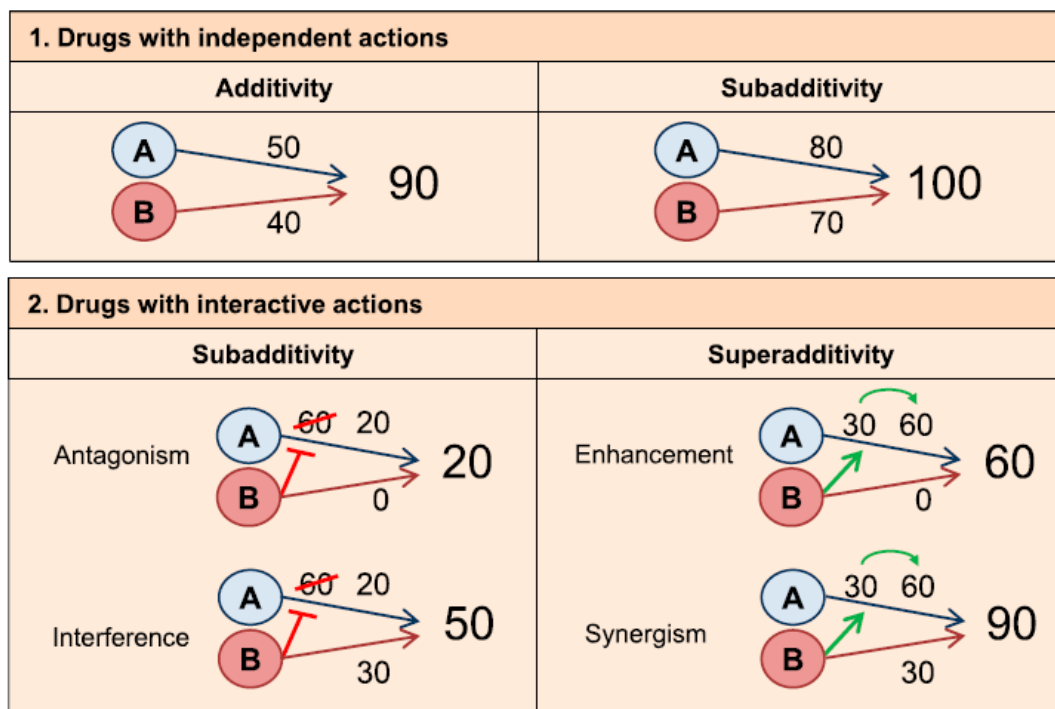
Patients per timepoint								
	0	1	4	8	12	16	24	27
PBO	147	146	141	133	136	137	134	139
DAPA	144	142	135	137	136	134	131	131
DAPA + SAXA	152	148	149	146	143	144	138	147

DPP4 Inibitori + SGLT2 Inibitori

- ✓ - Razionale della associazione
- ✓ - Gli studi e le evidenze
- ✓ - I vantaggi e Le zone d'ombra

SGLT2is in Combination Therapy in T2D

SGLT2i + DPP4i



La combinazione di un SGLT2i con un DPP4i è **subadditiva**, non arriva ad essere **sinergica**:

Vantaggi

- **Dpp4i + SGLT2i** in combinazione, riducono la HbA1c di 1.2–1.5% vs pl
 - L'effetto è più evidente se la sequenza vede i **DPP4i prima, poi gli SGLT2i**
 - I DPP4i e gli SGLT2i sono degli **antiiperglicemizzanti**, che quindi non causano ipoglicemie
 - I DPP4i **riducono la secrezione di Glucagone**, compensando in parte l'effetto degli SGLT2i
 - **Riducono le infezioni genitali di un quarto.** anche se ancora non è chiaro il meccanismo d'azione:
- **I DPP4i hanno un effetto anti-infiammatorio and antifibrotico, che può essere mediato, o diretto sullo sviluppo e sulla attivazione delle T-cell e quindi sulla immunoregolazione"**



Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study

<https://doi.org/10.2337/dc20-1521>

Sebastiano Bruno Solerte,^{1,2}
 Francesca D'Addio,³ Roberto Trevisan,⁴
 Elisabetta Lovati,⁵ Antonio Rossi,⁶
 Ida Pastore,⁶ Marco Dell'Acqua,^{3,6}
 Elio Ippolito,³ Cristiana Scaranna,⁴
 Rosalia Bellante,⁴ Silvia Galliani,⁴
 Alessandro Roberto Dodesini,⁴
 Giuseppe Lepore,⁴ Francesca Geni,^{1,2}
 Roberta Maria Fiorina,³ Emanuele Catena,⁷
 Angelo Corsico,⁸ Riccardo Colombo,⁷
 Marco Mirani,⁹ Carlo De Riva,¹⁰
 Salvatore Endrio Oleandri,¹¹ Reza Abdi,¹²
 Joseph V. Bonventre,¹²
 Stefano Rusconi,^{13,14} Franco Folli,¹⁵
 Antonio Di Sabatino,⁵
 Gianvincenzo Zuccotti,^{16,17}
 Massimo Galli,^{13,14} and Paolo Fiorina^{3,6,18}

RESULTS

Of the 338 consecutive patients with type 2 diabetes and COVID-19 admitted in Northern Italy hospitals included in this study, 169 were on sitagliptin, while 169 were on standard of care. Treatment with sitagliptin at the time of hospitalization was associated with reduced mortality (18% vs. 37% of deceased patients; hazard ratio 0.44 [95% CI 0.29–0.66]; $P = 0.0001$), with an improvement in clinical outcomes (60% vs. 38% of improved patients; $P = 0.0001$) and with a greater number of hospital discharges (120 vs. 89 of discharged patients; $P = 0.0008$) compared with patients receiving standard of care, respectively.

- Effetto immunomodulatore dei DPP4i
- Riduzione della eccessiva risposta delle Citokine in corso di infezione da COVID 19
- < PCR
- < Procalcitonina

Zone d'ombra: Saxagliptin e Scompenso Cardiaco

- I Risultati dello studio **SAVOR-TIMI 53** aveva segnalato un incremento dei ricoveri per **Scompenso Cardiaco**
- **“Unexpectedly, in SAVOR-TIMI 53 and nonsignificantly in EXAMINE, DPP-4i use was associated with an increase in HHF without an increase in mortality”**
- **Dato isolato , controverso, non confermato da altri studi sui DPP4i (TECOS)**
- La associazione di **Saxagliptin con Dapaglifozin** non sembra ridurre la cardioprotezione dell'SGLT2i
- **Non ci sono CVOTs disegnati con le combinazioni di SGLT2i + DPP4i, ma non è prevedibile un ulteriore aumento dei benefici già ottenuti**

Conclusioni

- L'associazione tra DPP4i e SGLT2i è razionale per la complementarità dei meccanismi d'azione
- Migliora il controllo metabolico (+ 0,5 % in media di HbA1c), senza dare un aumento di ipoglicemie
- Preserva la funzione B-Cell e riduce la produzione di Glucagone
- L'aggiunta di un DPP4i ad un SGLT2i riduce del 26% le infezioni genitali
- E' semplice e maneggevole,
..... ma ha un costo elevato

Grazie dell'attenzione