



Lo studio TOSCA.IT

Maria Masulli

**Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università di Napoli Federico II**



Disclosures

La dr. sa MARIA MASULLI dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Sigma Tau, Sanofi Aventis

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

La ricerca indipendente sui farmaci
finanziata dall'Agenzia Italiana del Farmaco

Anno 2006

- Validità scientifica
- Importanza dei risultati per il SSN
- Ricadute dei risultati per le attività regolatorie di AIFA
- Ricadute potenzialmente rilevanti per la salute dei cittadini

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Lo scenario del trattamento del DM2 quando TOSCA.IT fu disegnato (2007)

First step: Metformina (se non controindicata o non tollerata)

Second step: Aggiungere una sulfonilurea oppure un tiazolidinedione (pioglitazone oppure rosiglitazone)

Third step: passare alla tripla terapia oppure all'aggiunta di insulina basale

* Acarbosio poteva essere aggiunto ad ogni step

SCOPO

Valutare gli effetti a lungo termine di pioglitazone o sulfoniluree in aggiunta alla metformina su:

- 1) Incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità
- 2) Controllo glicemico e durabilità del trattamento
- 3) Effetti avversi

Vaccaro O, Masulli M, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Nov;22(11):997-1006

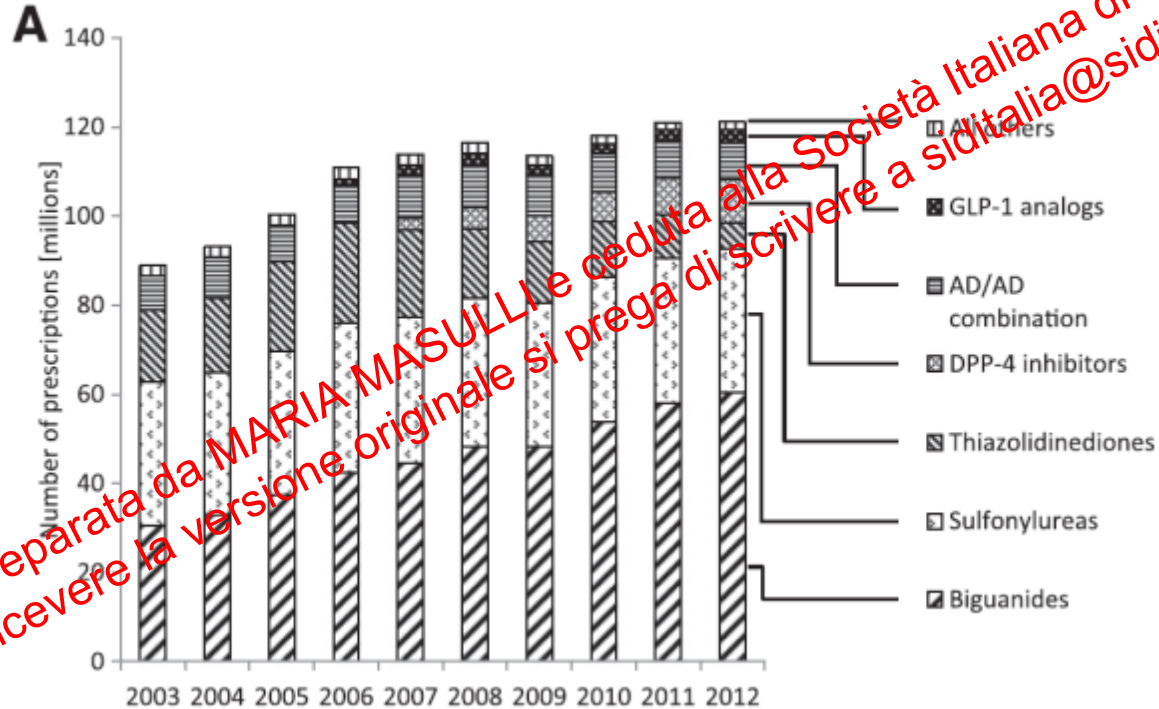
Lo scenario attuale del trattamento del DM2

First step: Metformina (se non controindicata o non tollerata)

Second step: Aggiungere un farmaco tra le 7 classi di farmaci esistenti, ognuna delle quali comprende molecole differenti in efficacia e sicurezza

Third step: Passare alla tripla terapia

Trends in the use of antidiabetes drugs in USA over 10 years



IMS Health Databases

Hampp C et al, Diabetes Care 2014

Research Paper

Antihyperglycemic treatment in patients with type 2 diabetes in Italy: the impact of age and kidney function

Sandro Gentile¹, Pamela Piscitelli², Francesca Viazzi³, Giuseppina Russo⁴, Antonio Ceriello^{5,6}, Carlo Giorda⁷, Piero Guida⁸, Paola Fioretto⁹, Roberto Pontremoli³, Felice Strollo¹⁰, Salvatore De Cosmo² and The AMD-Annals Study Group¹¹

Farmaco	N	%
<i>Metformina</i>	108234	68.2
<i>Sulfoniluree</i>	76869	48.8
<i>Acarbose</i>	4613	2.9
<i>Pioglitazone</i>	4280	2.7
<i>Insulina</i>	48831	31.0

Studio di real life

n = 157595 soggetti con DM2

207 centri diabetologici italiani

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Caratteristiche rilevanti delle sulfoniluree e del pioglitazone

	Vantaggi	Svantaggi
SULFONILUREE	↓ rischio microvascolare	Ipoglicemia
	Ampia esperienza d'uso	Aumento di peso
	Basso costo	Bassa durabilità
		Interferenza sul preconditionamento ischemico (glibenclamide)
PIOGLITAZONE	No ipoglicemia	Edema/scompenso cardiaco
	Durability (?)	Aumento di peso
	↑ HDL-C e ↓ Trigliceridi	Fratture ossee
	↓ rischio CV	↑ cancro alla vescica

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials

M. Monami¹, S. Genovese² & E. Mannucci³

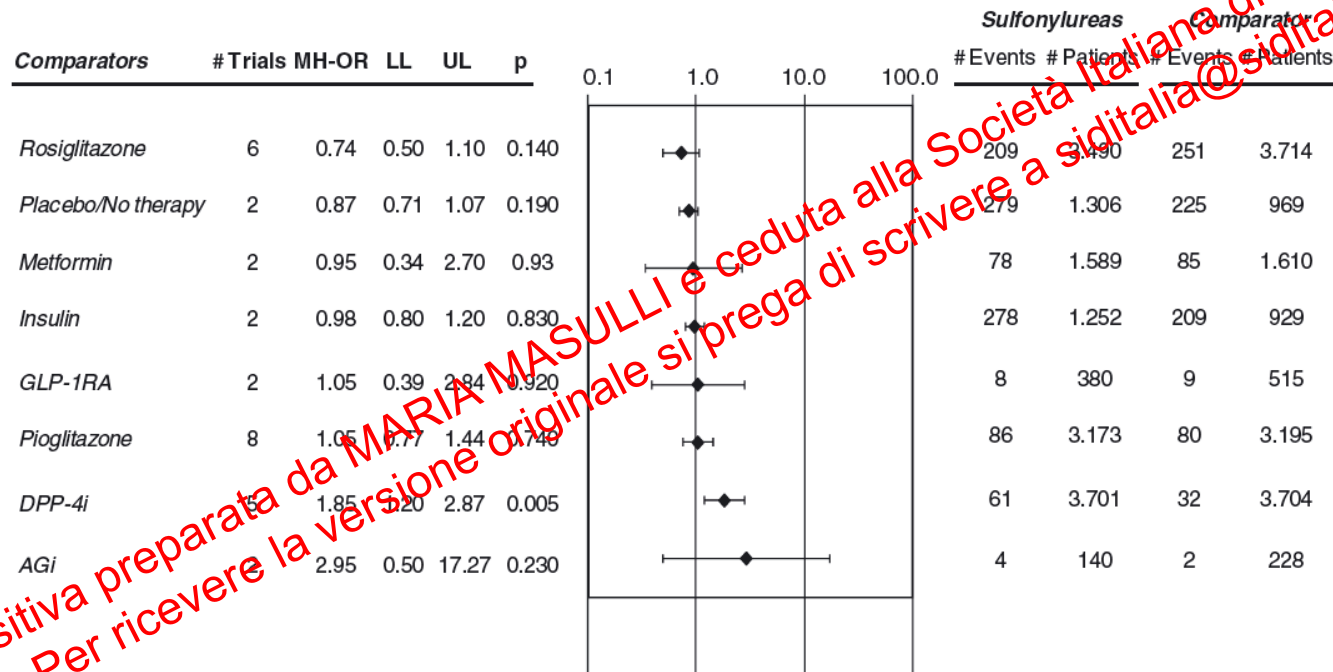


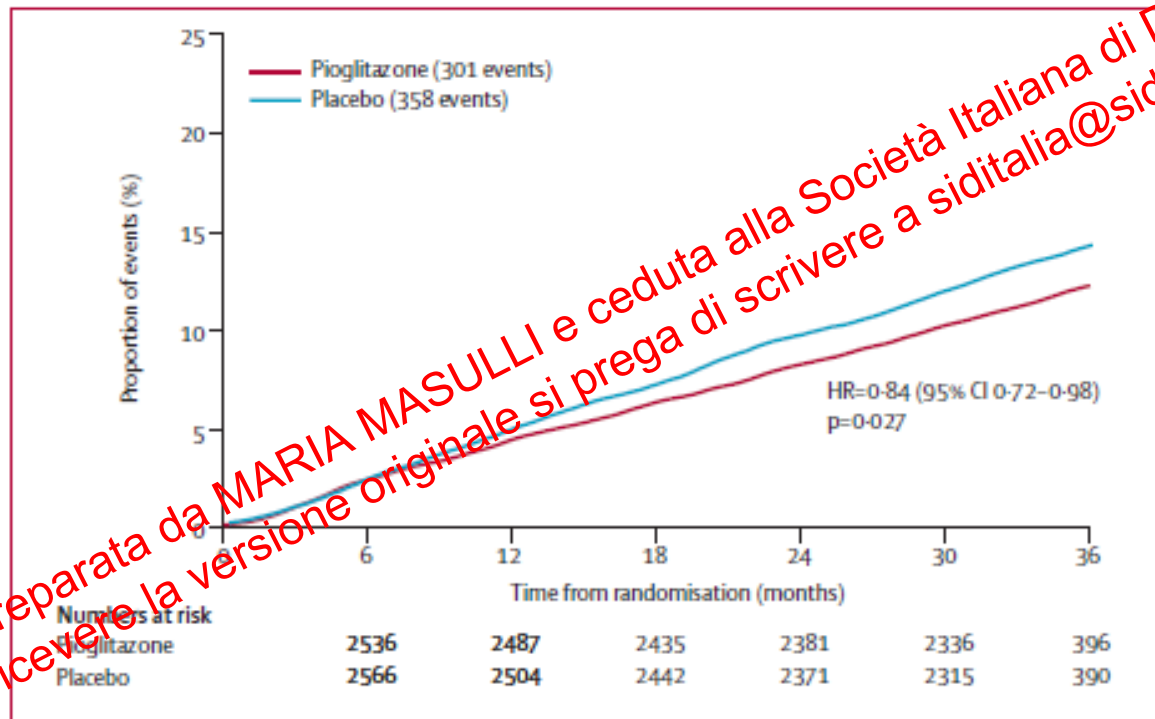
Figure 4. Mantel-Haenszel odds ratio with 95% confidence interval [MH-OR (95%, CI)] for major cardiovascular events. Subgroup analyses for different comparator groups. DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Sulfoniluree e CVD: quesiti aperti

- Tutte le SUs sono uguali?
- Potrebbe il confronto con farmaco attivo non permette di distinguere se l'aumento del rischio CV è assoluto oppure relativo al comparator?

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

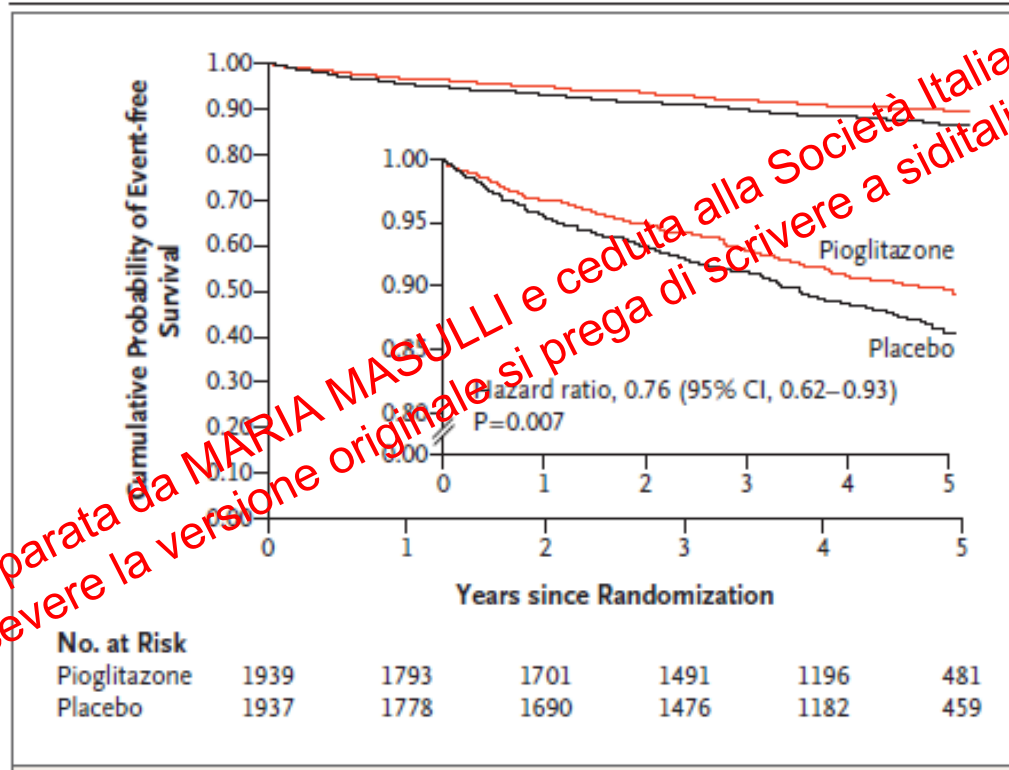
Secondary prevention of macrovascular events with pioglitazone vs placebo in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study



PROACTIVE
Dormandy JA
et al, Lancet
2005

Key secondary endpoint: Death from any cause, non-fatal myocardial infarction (excluding silent myocardial infarction), or non-fatal stroke

Effects of Pioglitazone on ischemic cardiovascular events in non-diabetic people with a recent Ischemic Stroke or TIA



IRIS

Kernan W.N. et al,
NEJM 2016

The primary outcome was fatal or nonfatal stroke or myocardial infarction.



Caratteristiche dello studio TOSCA.IT

Trial pragmatico

Promosso da SID

Condotta in collaborazione con AMD ed ANMCO

Finanziato da SID, Diabete Ricerca e AIFA

www.clinicaltrials.org

registration number: NCT00700856

EudraCT number: 2008-000738-39

Vaccaro O, Masulli M, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Nov;22(11):997-1006



Disegno di studio

- Diabete tipo 2
- Metformina 2g/die
- Età 50 -75 anni
- HbA1c 7-9%
- IMC 20-45 kg/m²

Esclusione:

- Eventi CV recenti
- Creatinina >1.5mg/dl
- Insuff cardiaca (NYHA 1-4)

Metformina + Pioglitazone

Metformina + Sulfonilurea

Visite di follow-up a 1, 3 e 6 mesi e poi ogni sei mesi

Glibenclamide, gliclazide o glimepiride secondo la pratica locale

Prospettico, randomizzato, aperto, aggiudicazione in cieco degli endpoint

- I pazienti e gli investigatori erano a conoscenza del trattamento assegnato

- Gli eventi endpoint ed avversi sono stati rivisti ed aggiudicati da una commissione esterna di esperti

Centri partecipanti allo studio TOSCA



Procedure di studio

- Randomizzazione centralizzata stratificata per centro e precedenti eventi CV
- Misure di laboratorio centralizzate (HbA1c, lipidi, PCR, microalbuminuria, macroematuria)
- Valori di HbA1c $\geq 8\%$ in due visite consecutive vengono considerati come fallimento della terapia ipoglicemizzante e necessità di introdurre la terapia insulinica

Vaccaro O, Masulli M, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Nov;22(11):997-1006



Aggiudicazione degli eventi

- Componenti del primary endpoint
- Rivascolarizzazioni coronariche (in elezione o in emergenza)
- Scompenso cardiaco
- Cancro
- Fratture patologiche
- Edemi maculari

Vaccaro O, Masulli M, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Nov;22(11):997-1006

Outcomes cardiovascolari

Outcome Primario:

Morte per tutte le cause, infarto miocardico (IMA), incluso IMA silente ictus, rivascolarizzazione coronarica in emergenza

Principale outcome secondario

Morte improvvisa, IMA fatale e non fatale, incluso IMA silente, ictus fatale e non fatale, rivascolarizzazione coronarica ed extracoronarica, amputazione maggiore

Vaccaro O, Masulli M, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Nov;22(11):997-1006

Endpoints secondari

- Tempo al fallimento della terapia ipoglicemizzante
- Modifica nel tempo di HbA1c e maggiori fattori di rischio CV
- Nuova diagnosi o peggioramento della nefropatia (sviluppo di macroalbuminuria, raddoppio della creatinina, riduzione della clearance di 20 ml/min, crea > 3 mg/dl o ricorso alla dialisi)

Analisi statistica

Lo studio è stato disegnato per essere event driven (498 eventi).

Dopo 9 anni dall'inizio dello studio, il numero di eventi era circa la metà rispetto al numero predefinito, pertanto il Data Safety Monitoring Board ha raccomandato una futility analysis (Marzo 2017).

I risultati della futility analysis hanno mostrato che se la distribuzione degli eventi fosse continuata secondo il trend corrente (ipotesi più plausibile), la probabilità residua di osservare una differenza tra i due bracci di trattamento alla fine del follow-up sarebbe stata inferiore al 5%.

Lo studio è stato chiuso nel Maggio 2017.

Risultati

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Vaccaro O, Masulli M, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12

Study Participant Disposition

Screenati
N=4956

Randomizzati
N=3028

Pioglitazone
N=1535

Sulfonilurea
N=1493

Completato il trial
N=1387 (90.4%)

Completato il trial
N=1381 (92.5%)

	Pioglitazone	Sulfoniluree
Mediana follow-up-mesi (IQ range)	57.6 (42.0 - 60.2)	57.1 (42.4 - 60.2)
Discontinuazione del trattamento	432 (28.1)	238 (15.9)*

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Study Medications

	Metformin + Pioglitazone (average dose, mg)	Metformin + Sulphonylurea (average dose, mg)
Pioglitazone	23.0±8.6	---
Sulphonylurea		
Glibenclamide (1.6%)	---	7.6±4.0
Glimepiride (49.9%)	---	2.5±0.9
Gliclazide (48.5%)	---	42.0±18.6

Vaccaro O, Masulli M, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12

Caratteristiche dei partecipanti

	Pioglitazone (n = 1535)	Sulfonurea (n = 1493)
Età - anni	62.3 (6.5)	62.2 (6.5)
Uomini - no. (%)	909 (59.2)	865 (57.9)
IMC - kg / m²	30.2 (4.4)	30.4 (4.5)
Durata del diabete - anni	8.4 (5.6)	8.5 (5.8)
HbA1c - %	7.7 (0.5)	7.7 (0.5)

Vaccaro O, Masulli M, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12

Fattori di rischio Cardiovascolare (1)

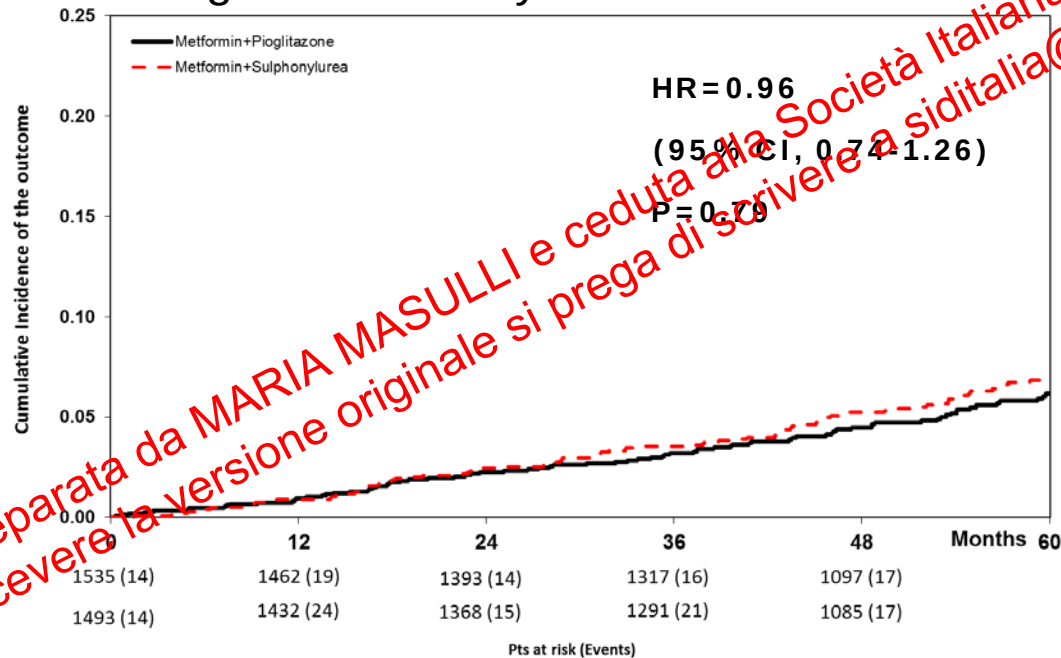
	Pioglitazone (n=1535)	Sulfonilurea (n=1493)
Cholesterolo LDL -mg / dl	103.4 (31.7)	102.7 (31.3)
Cholesterolo HDL -mg / dl	46.3 (12.1)	46.4 (12.0)
Trigliceridi -mg / dl	152.5 (87.6)	153.4 (82.4)
PA Sistolica - mmHg	134.3 (15.1)	133.7 (14.2)
PA Diastolica- mmHg	79.5 (8.7)	79.7 (8.1)
Terapia antipertensiva (%)	70	70
Terapia ipolipemizzante (%)	58	57
Terapia antiaggregante (%)	42	38

Fattori di rischio Cardiovascolare (2)

	Pioglitazone (n=1535)	Sulfonilurea (n=1493)
Microalbuminuria – n. (%)	321 (21)	312 (21)
Fumatori –no. (%)	281 (18.3)	252 (16.9)
Precedente evento CV– n. (%)	187 (12)	148 (10)

Outcome primario

All-cause death, non-fatal MI - including silent MI, non-fatal stroke, urgent coronary revascularization

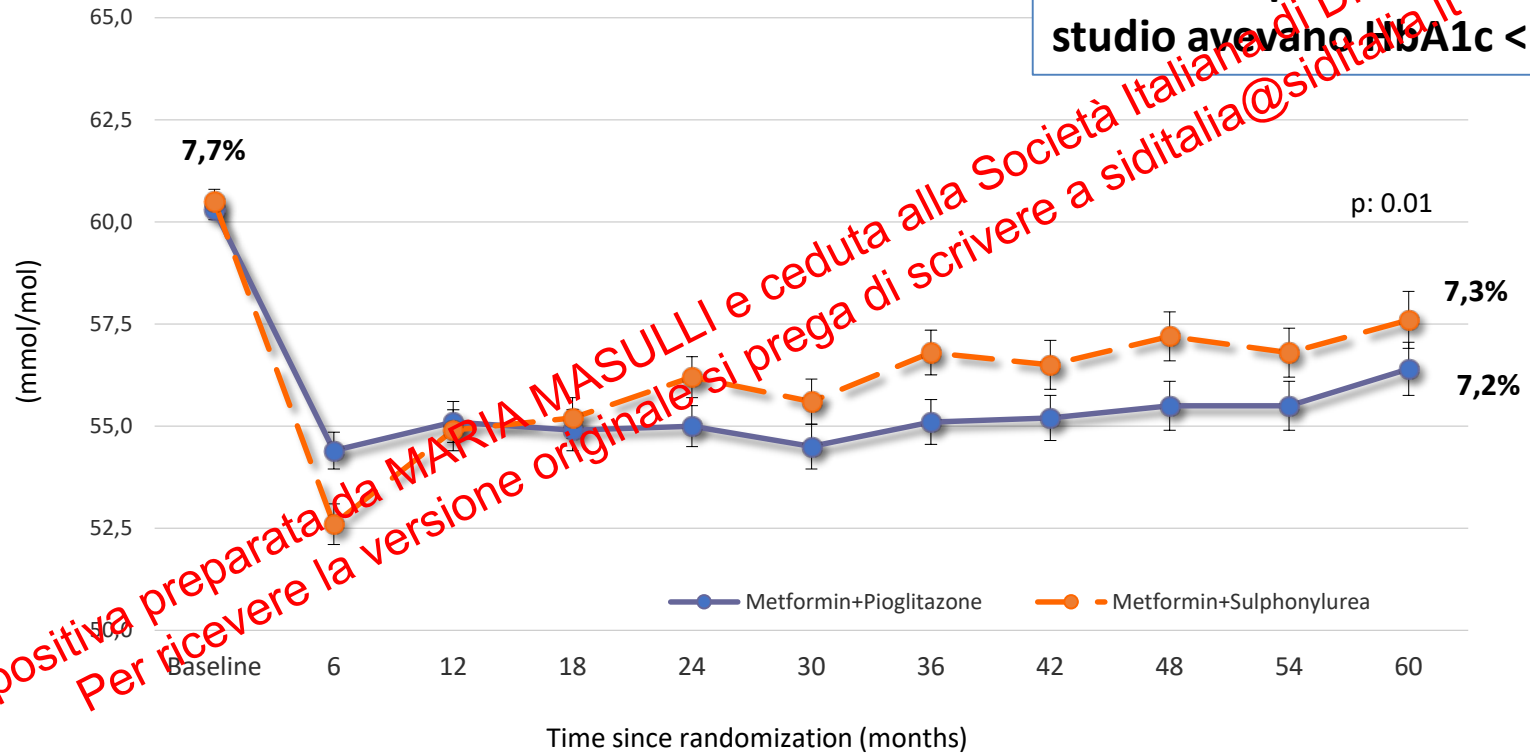


Outcomes cardiovascolari

	HR (95 % CI) Pio vs. SU	
Intention to treat analysis		
Primary composite outcome	0.96 (0.74-1.26)	0.79
All-cause death	1.10 (0.75-1.61)	0.63
Non fatal MI -including silent MI	0.87 (0.48-1.55)	0.63
Non fatal stroke	0.79 (0.41-1.53)	0.49
Urgent coronary revascularization	0.91 (0.56-1.48)	0.70
Key secondary outcome*	0.88 (0.65-1.21)	0.44
On treatment analysis		
Primary composite outcome	0.82 (0.60-1.10)	0.19
Key secondary outcome*	0.67 (0.47-0.96)	0.03

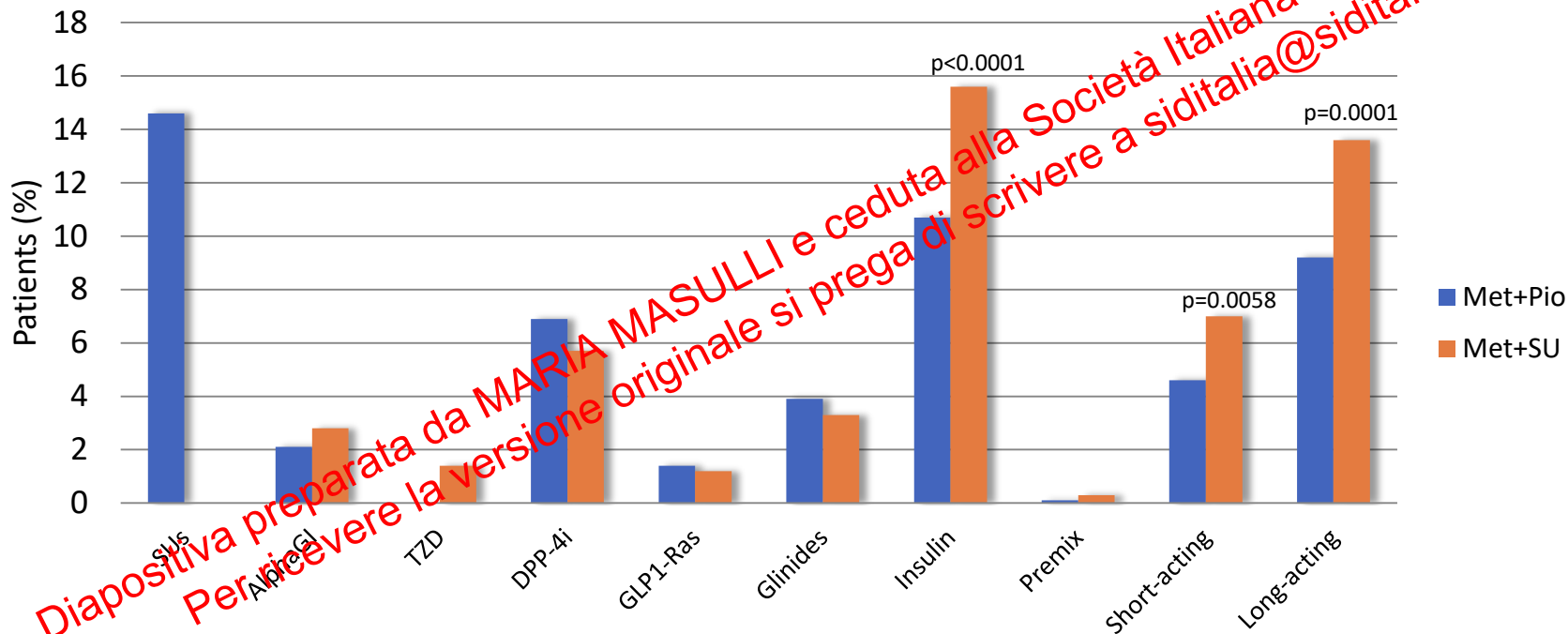
HbA1c

39% dei pazienti a fine studio avevano HbA1c < 7%

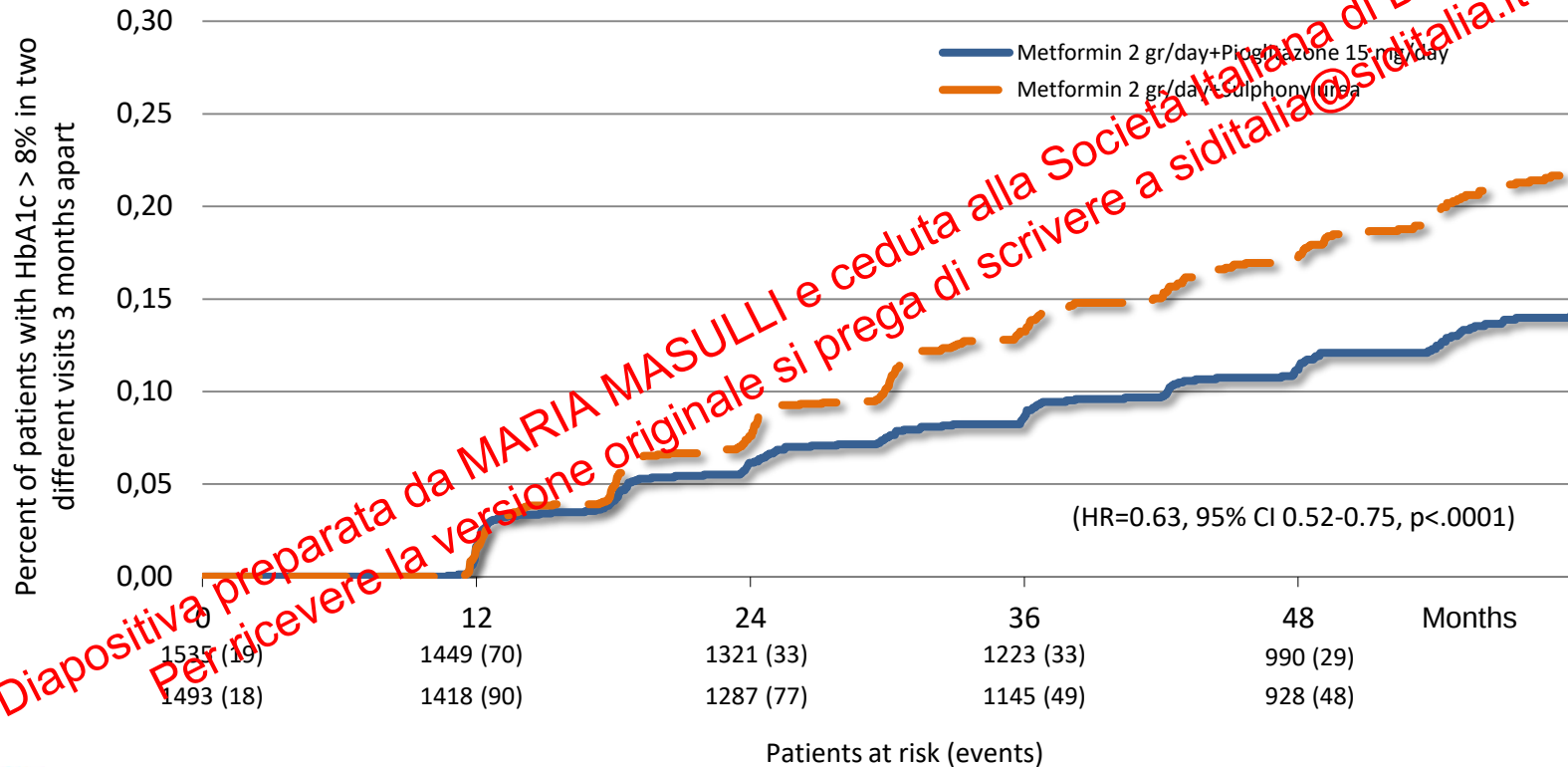


Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Introduction of Glucose-lowering Medications during the Trial



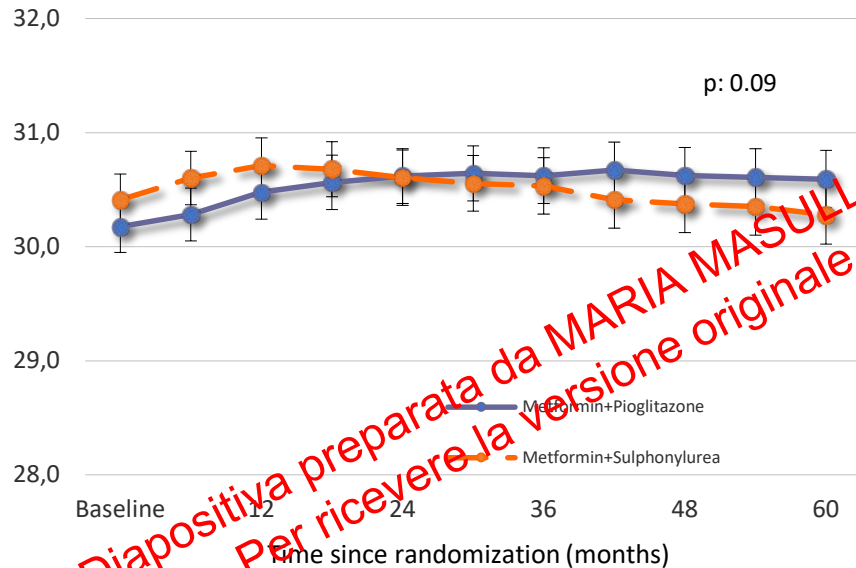
Time to Failure of Study Treatments



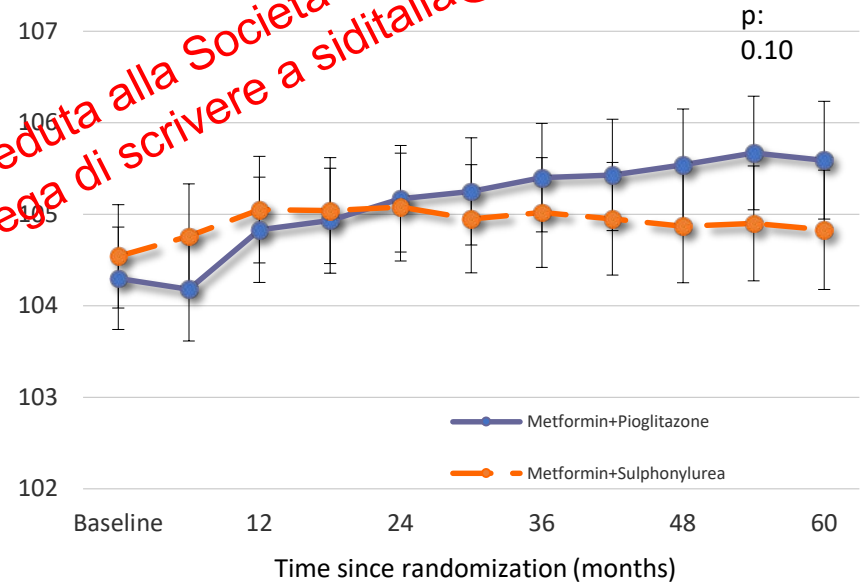
Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Body Weight Related Measurements

BMI (Kg/m²)

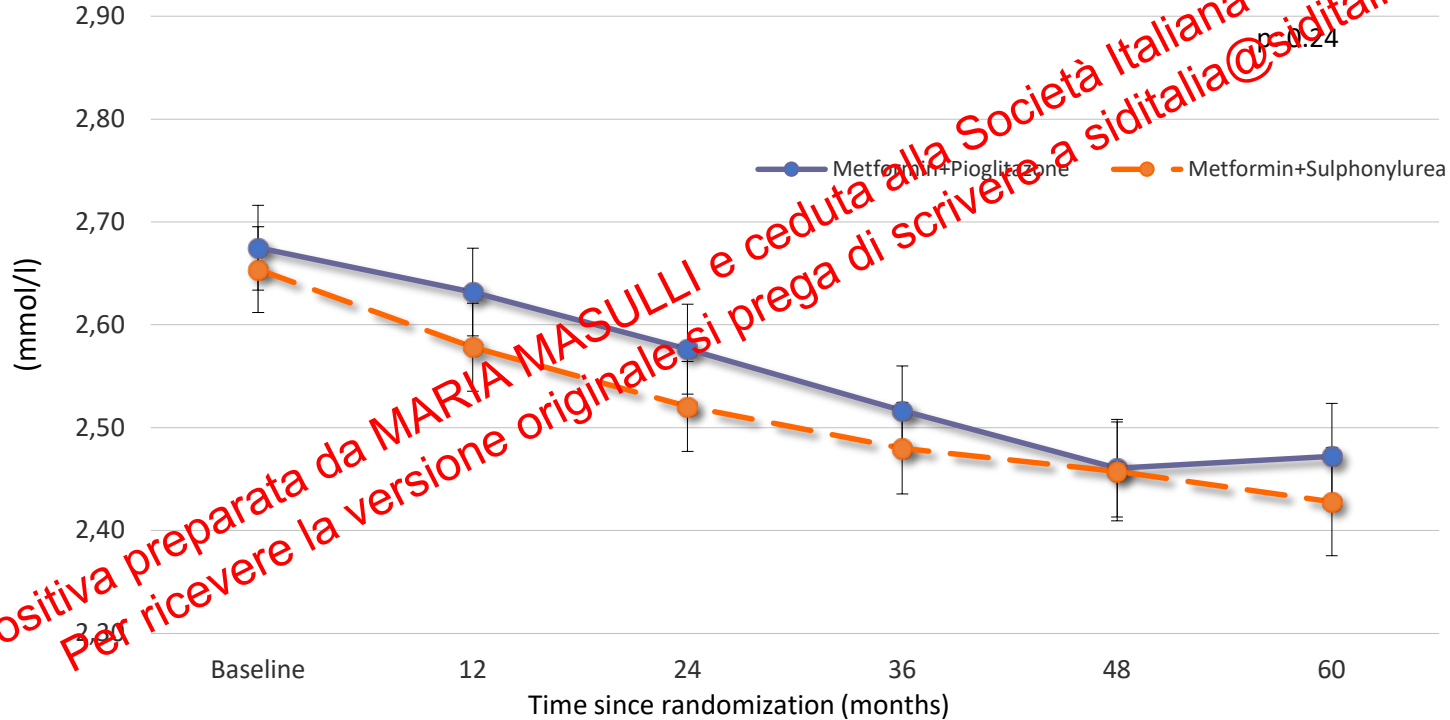


Waist Circumference (cm)

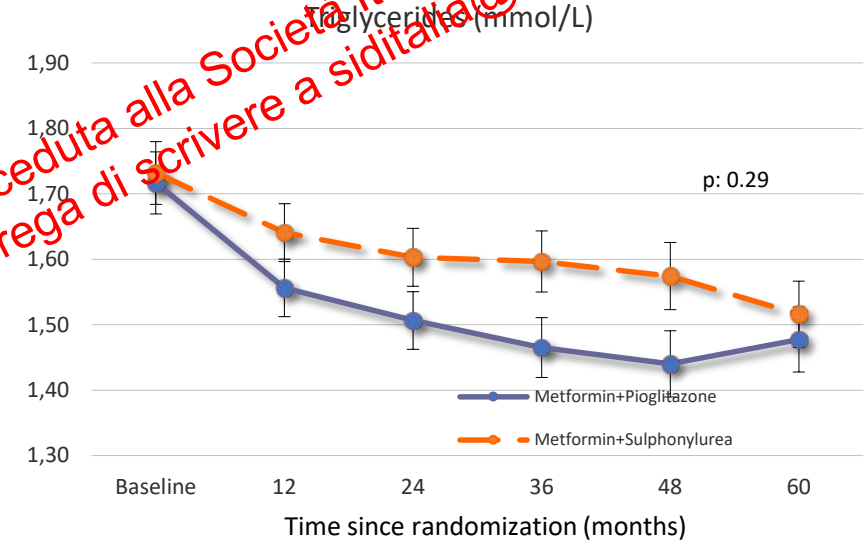
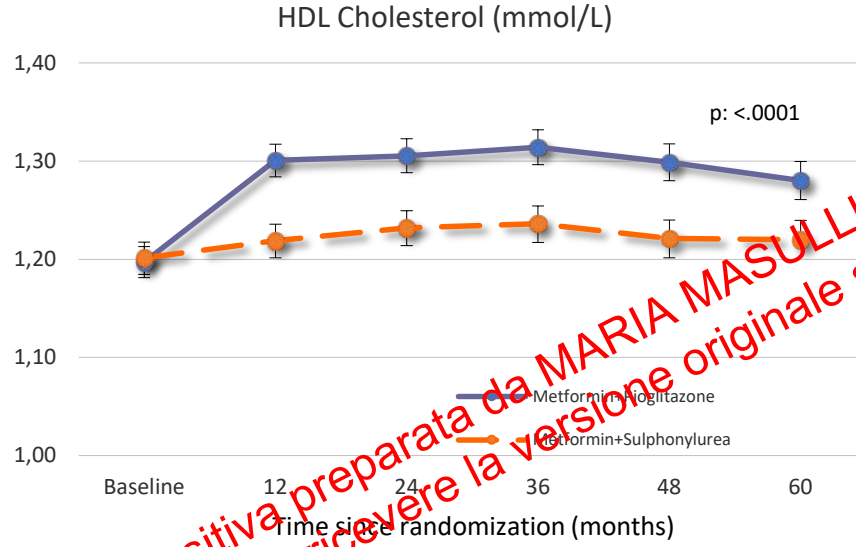


Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lipid Parameters: LDL-Cholesterol

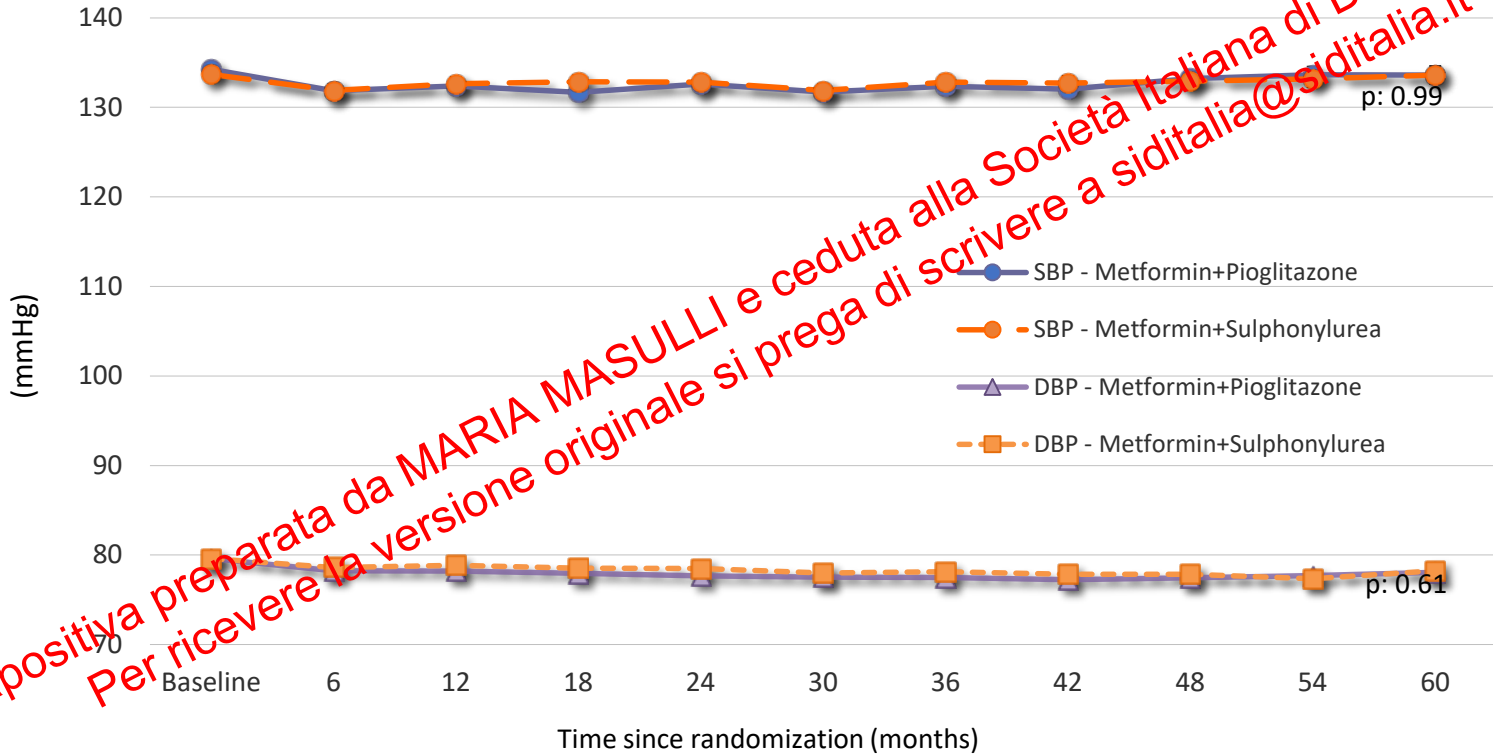


Lipid Parameters: HDL-Cholesterol and Triglycerides



Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

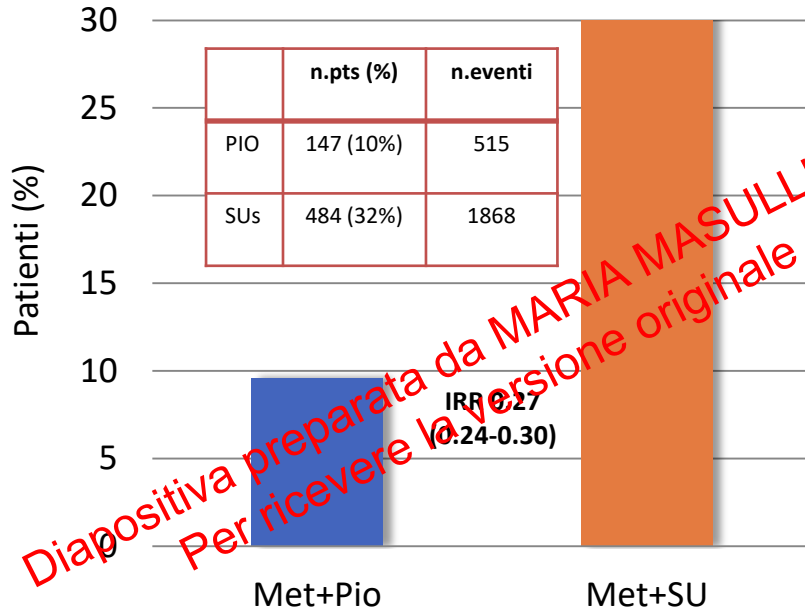
Systolic & Diastolic Blood Pressure



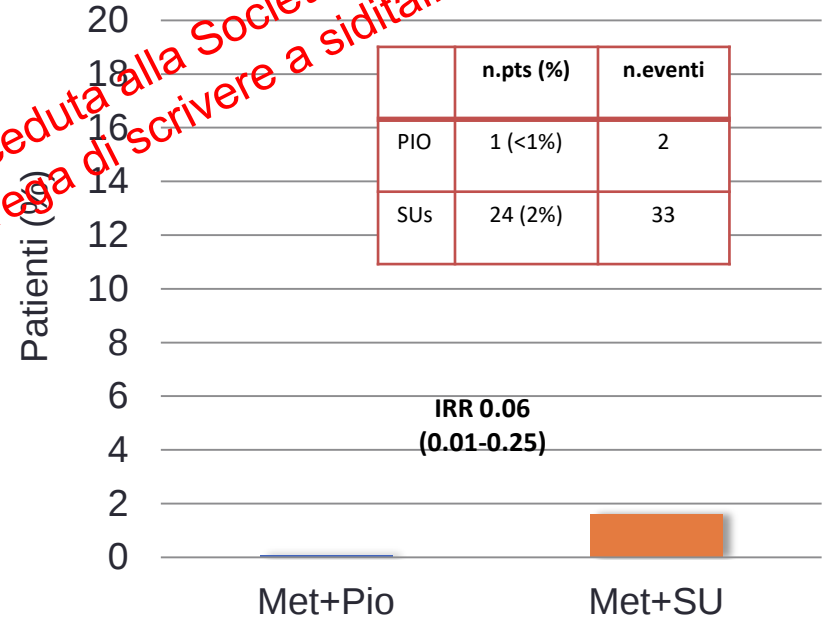
Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipoglicemie*

Moderate



Severe



*Glicemia <60mg/dl; moderate: non richiedenti assistenza; severe: richiedenti assistenza

Eventi avversi

	Pioglitazone (n. 1535)	Sulfonilurea (n. 1493)	P value
	n.pts (%)	n.pts (%)	
Eventi avversi seri (tutti)	208 (13.6)	195 (13.1)	0.69
Scompenso cardiaco	19 (1.2)	12 (0.8)	0.11
Qualunque frattura	27 (1.8)	36 (2.4)	0.24
Fratture patologiche	6 (0.4)	4 (0.3)	0.75
- maschi (1774)	3 (0.3)	1 (0.1)	0.61
- femmine (1254)	3 (0.5)	3 (0.5)	1.00
Edema maculare	7 (0.5)	3 (0.2)	0.34

Vaccaro O, Masulli M, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12

Nuove diagnosi di cancro

	Pioglitazone (n. 1535)	Sulfonilurea (n. 1493)	P value
	n.pts (%)	n.pts (%)	
Qualunque cancro	78 (4.0)	71 (4.2)	0.68
Polmone	9 (0.59)	3 (0.20)	0.15
Colon-retto	12 (0.78)	9 (0.60)	0.66
Mammella	3 (0.20)	4 (0.27)	0.72
Vescica	8 (0.52)	8 (0.54)	1.00
Pancreas	2 (0.13)	6 (0.40)	0.17
Altri	44 (3.00)	41 (3.10)	0.91

Vaccaro O, Masulli M, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12

Sommario dei risultati

	Pioglitazone better	Sulphonylurea better	No difference
All-cause death (ITT)			✓
CVD death (ITT)			✓
Ischemic CVD	✓ (on treatment)		✓ (ITT)
HbA1c	✓		
Durability	✓		
Hypoglycemia	✓		
Heart failure		✓ (?)	
Pathologic bone fractures			✓
Cancer (in particular bladder)			✓

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Conclusioni

- Sia il pioglitazone che le SU sono efficaci e sicuri come terapia di seconda linea in aggiunta alla metformina in pazienti con diabete tipo 2 e basso rischio CV
- Il pioglitazone tuttavia ha un profilo di effetti metabolici significativamente migliore

Diapositiva preparata da MARIA MASULLO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

TOSCA.IT: forze e debolezze

Punti di forza

- Grande campione, lungo follow-up
- Soggetti a basso rischio CVD
- Confronto head-to-head tra farmaci attivi
- Confronto di farmaci a basso costo (generici)
- Esclusione di soggetti in classe NYHA 1-4 (uso appropriato del pioglitazone)
- Aggiudicazione delle fratture
- Aggiudicazione dei tumori, in particolare tumori della vescica
- Finanziamento pubblico

Debolezze

- Terminato prima del raggiungimento del prefissato numero di eventi (futility analysis)
- Molti casi di discontinuazione del pioglitazone (dovuto al rumore mediatico relativo al k vescica)
- Disegno open (ma con aggiudicazione blinded degli eventi endpoint e della safety).

Il trattamento del DM2

Soggetti con malattia CV (~25%): dopo fallimento con monoterapia con metformina, la scelta dovrebbe ricadere su quei farmaci che hanno un documentato beneficio CV.

In questi pazienti è abbastanza chiaro cosa fare.

Soggetti senza nota malattia CV e apparentemente a basso rischio CV (~75%): dopo fallimento con monoterapia con metformina, la scelta dovrebbe ricadere su farmaci che hanno un favorevole rapporto rischio/beneficio. I benefici includono l'efficacia e la durabilità dell'effetto ipoglicemizzante, il miglioramento dei fattori di rischio CV, la prevenzione delle complicanze croniche. I rischi includono l'ipoglicemia e la tollerabilità (rischio di scompenso cardiaco, fratture, infezioni, ecc...). **Per curare questi pazienti, abbiamo molte scelte ma poche certezze.** In particolare abbiamo pochi confronti testa-a-testa.



T2DM treatment and CVOT when TOSCA.IT was completed in 2017 – many studies

	Drug	Comparator	Prior CVD (%)	CVOT benefit vs. comparator
PROActive (2005)	Pioglitazone	Placebo	100	Yes
RECORD (2009)	Rosiglitazone	SU/MET	48	No
HOME (2009)	Metformin	Placebo	20	Yes
ORIGIN (2012)	Glargine	Standard care	59	No
SAVOR –TIMI (2013)	Saxagliptin	Placebo	78	No
EXAMINE (2013)	Alogliptin	Placebo	100	No
ELIXA (2015)	Lixisenatide	Placebo	100	No
TECOS (2015)	Sitagliptin	Placebo	74	No
EMPA-REG (2015)	Empagliflozin	Placebo	100	Yes
LEADER (2016)	Liraglutide	Placebo	81	Yes
SUSTAIN (2016)	Semaglutide	Placebo	83	Yes
CANVAS (2017)	Canagliflozin	Placebo	72	Yes
TOSCA (2017)	Pioglitazone	Sulphonylureas	11	No (Yes?)

TOSCA.IT is the only large head-to-head study comparing available drugs



Ringraziamenti

SID, DiabeteRicerca e AIFA per il sostegno economico

Ricercatori dei 57 centri partecipanti

Le migliaia di pazienti che si sono generosamente prestati

AMD e ANMCO per la collaborazione

Il personale amministrativo SID per il supporto organizzativo

Grazie per l'attenzione

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Key messages from the trial (3)

Safety perspectives

Heart failure: slightly but not significantly higher rate with pioglitazone. Few cases over 4,5 years (19 PIO vs. 12 SU, i.e. excess of ~1 case per 1000 patient-year, if any). No fatality. *Remark: NYHA 1-4 were excluded from trial.*

Pathological bone fractures: no differences and very few cases over 4,5 years (6 PIO vs. 4 SU, i.e. excess of 0.3 case per 1000 patient-year, if any). *Remark: pathological fractures were focused on.*

Cancer: no significant differences (78 PIO vs. 72 SU, i.e. excess of <1 case per 1000 patient-year, if any; bladder cancer 8 vs. 8 cases).

CVOT with head-to-head comparisons

Study	Contrast	No.	Age (yr)	Duration (yr)	HbA1c (%)	FU (yr)	Prior CVD (%)	Composite Primary Outcome	Result
RECORD <i>Lancet 2009</i>	Rosiglitazone vs. SU/MET (dual)	4447	58	7	7.9	5.5	18	CVD death CVD hospitalization	No difference
ORIGIN <i>NEJM 2012</i>	Glargine vs. Standard care (combined)	12537 (DM 88%)	63	5.5	6.4	6.2	59	MACE Revascularization HF hospitalization	No difference
SPREAD-DIMCAD <i>Diab Care 2013</i>	Metformin vs. Glipizide (mono)	304	63	6	7.1	5.0	100	Death MACE Revascularization	Metformin better
TOSCA <i>2017</i>	Pioglitazone vs. SU/MET (dual)	3028	62	8	7.7	4.5	11	Death MACE Revascularization	No difference
CARDINALIA Expected 2019	Liraglutin vs. Glimepiride (mono, combo)	6041	65	6	7.2	~6.0	34	MACE	???

Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it